

エビデンスに基づく
CKD
診療ガイドライン
2013



編集 日本腎臓学会

東京医学社

Evidence-based
Clinical Practice Guideline for CKD

エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013 作成委員会

	所属	専門分野 (委員からの申請により作成)
委員長	木村健二郎 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科	CKD・高血圧
副委員長	岡田 浩一 埼玉医科大学腎臓内科	CKD, ネフローゼ症候群
	今井 裕一 愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科	CKD, IgA 腎症, 腎生理
委 員	田村 功一 横浜市立大学医学部循環器・腎臓内科学	CKD, 高血圧, 動脈硬化, 老年医学
	西 慎一 神戸大学大学院医学研究科腎臓内科、腎・血液浄化センター (厚生労働省研究班ネフローゼ症候群ガイドライン作成担当)	腎移植, 腎性貧血, 腎炎・ネフローゼ症候群, 透析
	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	CKD, 糖尿病性腎症, RPGN の臨床
アドバイザー	福井 次矢 聖路加国際病院 院長	臨床疫学
厚生労働省研究班		
主任研究者	松尾 清一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科	CKD・腎炎
ガイドライン作成分科会		
IgA 腎症担当	湯澤由紀夫 藤田保健衛生大学腎臓内科	IgA 腎症の疫学・予後
RPGN 担当	有村 義宏 杏林大学第一内科 (腎臓・リウマチ膠原病内科)	膠原病・血管炎
多発性嚢胞腎担当	堀江 重郎 順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科学	ADPKD の臨床
事務局	丸山 彰一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科	腎炎・ネフローゼ症候群・ADPKD
CKD 診療ガイド 2012		
委員長	今井 圓裕 中山寺いまいクリニック	CKD・高血圧・ネフローゼ症候群・造影剤腎症
学術委員会幹事	守山 敏樹 大阪大学保健センター	生活習慣・健康増進
サブグループ	池住 洋平 新潟大学医歯学総合病院小児科	小児腎臓病学
	石倉 健司 東京都立小児総合医療センター腎臓内科	小児腎臓病学
	井関 邦敏 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部	腎不全の疫学, 透析医学
	上田 仁康 大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学腎臓研究室	CKD, 免疫学
	小尾 佳嗣 大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学腎臓研究室	臨床疫学, CKD-MBD, 病態栄養
	大野 岩男 東京慈恵会医科大学総合診療内科	CKD, 薬物性腎障害
	貝藤 裕史 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野	小児腎臓病学
	香美 祥二 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部発生発達医学講座小児医学分野	小児腎臓病学
	金崎 啓造 金沢医科大学 糖尿病・内分泌内科学	糖尿病
	要 伸也 杏林大学第一内科 (腎臓・リウマチ膠原病内科)	膠原病・血管炎
	川田 典孝 大阪大学保健センター	尿酸代謝・肥満腎症・高血圧
	河原崎宏雄 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科	腎移植
	北川 清樹 金沢医療センター腎・高血圧・膠原病内科	急速進行性腎炎症候群
	北田 宗弘 金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学	糖尿病
	小井手裕一 横浜市立大学医学部循環器・腎臓内科学	CKD, 高血圧
	古家 大祐 金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学	糖尿病, 糖尿病腎症, 老化異常
	後藤 俊介 神戸大学大学院医学研究科腎臓内科、腎・血液浄化センター	腎性貧血
	後藤 眞 新潟大学大学院医歯学総合研究科腎臓膠原病内科学分野	腎炎・ネフローゼ症候群
	後藤 憲彦 名古屋第二赤十字病院腎臓病総合医療センター	移植内科

近藤 秀治	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部発生発達医学講座小児医学分野	小児腎臓病学
佐古まゆみ	国立成育医療研究センター臨床研究センター治験推進室	小児腎臓病学
柴垣 有吾	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科	腎移植
嶋 英昭	社会医療法人寿楽会大野記念病院内科・腎臓病センター	腎炎、腎不全、透析療法
庄司 哲雄	大阪市立大学大学院医学研究科老年血管病態学	脂質・代謝・内分泌
新沢 真紀	大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学腎臓研究室	CKD 臨床疫学
鈴木 芳樹	新潟大学保健管理センター	糖尿病性腎症・病態栄養
諏訪部達也	虎の門病院分院腎センター	ADPKD の臨床
坪井 伸夫	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科	腎炎・ネフローゼ症候群
鶴岡 秀一	日本医科大学腎臓内科	末期腎不全治療
徳山 博文	慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科	肥満関連腎症、高血圧
富田 亮	藤田保健衛生大学腎臓内科	IgA 腎症の予後
長澤 康行	兵庫医科大学内科学腎・透析科	IgA 腎症・動脈硬化
西尾 妙織	北海道大学大学院医学研究科免疫代謝内科学分野	ADPKD
長谷部直幸	旭川医科大学内科学講座循環・呼吸・神経病態内科学分野	循環器・高血圧
花房 規男	東京大学医学部附属病院腎疾患総合医療学講座	末期腎不全治療
濱 ひとみ	新潟医療生活協同組合木戸病院内科	病態栄養
早川 洋	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科	腎不全治療
原 章規	金沢大学附属病院腎臓内科	血管炎
深川 雅史	東海大学医学部内科学系腎内分泌代謝内科	ミネラル代謝、尿毒症
藤井 直彦	兵庫県立西宮病院腎臓内科	CKD-MBD
藤井 秀毅	神戸大学大学院医学研究科腎臓内科、腎・血液浄化センター	心血管疾患、CKD-MBD
藤野 貴行	旭川医科大学内科学講座循環・呼吸・神経病態内科学分野	高血圧・腎臓
古市 賢吾	金沢大学附属病院血液浄化療法部	糖尿病性腎症、血液浄化法
丸山 達也	慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科	CKD、高血圧、透析療法
丸山 之雄	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科	CKD
三浦健一郎	東京大学医学部小児科	小児腎臓病学
三浦 直人	愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科	IgA 腎症の臨床
三ツ木加代	大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学	代謝・腎不全
武藤 智	帝京大学医学部泌尿器科	ADPKD の臨床
望月 俊雄	東京女子医科大学第四内科	遺伝性腎疾患
森 一越	聖隷佐倉市民病院小児科	小児腎臓病学
谷澤 雅彦	川崎市立多摩病院腎臓・高血圧内科	透析・腎移植
安田 宜成	名古屋大学大学院医学系研究科 CKD 地域連携システム寄附講座	IgA 腎症・CKD
山本 裕康	厚木市立病院	CKD・腎性貧血
山本 陵平	大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学	原発性糸球体腎炎
脇野 修	慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科	CKD、高血圧、透析医学
鷺田 直輝	慶應義塾大学医学部包括的腎代替療法展開医学講座	腎不全、透析医療、老年医学
渡辺 裕輔	埼玉医科大学国際医療センター血液浄化部・腎臓内科	CKD、ネフローゼ症候群
原田 浩	市立札幌病院腎臓移植外科	腎移植

査読委員

荒木 信一	滋賀医科大学内科学講座 (糖尿病・腎臓・神経内科)	糖尿病性腎症	
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・内分泌学分野	腎血行動態・RA 系・高血圧	
上村 治	あいち小児保健医療総合センター腎臓科	小児腎臓病学	
白井 丈一	筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学	糸球体疾患	
内田 俊也	帝京大学医学部内科	尿酸代謝・生活習慣	
宇津 貴	滋賀医科大学内科学講座 (内分泌代謝・腎臓・神経内科)	高血圧	
宇都宮保典	保谷病院内科	高齢者腎障害	
風間順一郎	新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部	ミネラル代謝	
柏原 直樹	川崎医科大学腎臓・高血圧内科	加齢と腎臓	
川村 哲也	東京慈恵会医科大学臨床研修センター腎臓・高血圧内科	IgA 腎症	
栗山 哲	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科	腎性貧血	
小松 康宏	聖路加国際病院腎臓内科	CKD・医療の質改善	
斉藤 喬雄	福岡大学医学部総合医学研究センター	腎と脂質	
斎藤 知栄	筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学	CKD の医療連携	
酒井 謙	東邦大学医療センター大森病院腎センター	腎移植	
佐田 憲映	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学	膠原病の腎障害	
四方 賢一	岡山大学病院新医療研究開発センター	糖尿病性腎症	
杉山 斉	岡山大学大学院慢性腎臓病対策腎不全治療学	腎炎・ネフローゼ症候群	
竹村 司	近畿大学医学部小児科学教室	小児腎臓病学	
土谷 健	東京女子医科大学第四内科	尿細管疾患	
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附講座	腎性貧血	
成田 一衛	新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科	IgA 腎症	
服部 元史	東京女子医科大学腎臓小児科	小児腎臓病学	
花岡 一成	東京慈恵会医科大学附属第三病院腎臓・高血圧内科	ADPKD	
馬場園哲也	東京女子医科大学糖尿病センター内科	糖尿病性腎症	
樋口 誠	信州大学医学部附属病院血液浄化療法部・腎臓内科	腎移植	
平野 勉	昭和大学医学部内科学講座糖尿病・代謝・内分泌内科学部門	糖尿病・脂質代謝	
星野 純一	虎の門病院腎センター	腎臓病の診断と治療	
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	腎機能検査	
山縣 邦弘	筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学	生活習慣病・腎代替療法	
横山啓太郎	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科	CKD-MBD	
横山 仁	金沢医科大学医学部腎臓内科学	腎炎・ネフローゼ症候群	
吉川 徳茂	和歌山県立医科大学医学部小児科	小児腎臓病学	
渡邊 有三	春日井市民病院内科	腎臓病・糖尿病・透析医療	
外部査読委員	船橋 徹	大阪大学大学院医学系研究科代謝血管学寄附講座	メタボリックシンドローム
	益崎 裕章	琉球大学大学院医学研究科内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座 (第二内科)	メタボリックシンドローム

査読に協力いただいた学会

日本高血圧学会	日本糖尿病学会	日本透析医学会	日本小児腎臓病学会
日本泌尿器科学会	日本臨床腎移植学会	日本老年医学会	日本脳神経外科学会
日本リウマチ学会	日本動脈硬化学会	日本肥満学会	日本腎臓病薬物療法学会
日本薬剤師会	日本栄養士会	日本看護協会	

エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013 巻頭言

わが国における血液透析患者数は2011年末の時点で30万人を超え、なお増加しつつある。原因疾患は糖尿病性腎症、慢性腎炎、腎硬化症をはじめとする慢性腎臓病（CKD）であり、包括的かつ有効なCKD対策の実行が新規透析導入患者の有意な減少をもたらす重要な手段であることは確実に社会、行政、医療者に認識されてきたところである。CKD対策の柱は、CKDの実態を正確に知ること、CKDに対するベストプラクティスを確立すること、市民・社会・医療者への情報発信を十分に行うこと、そして地域や国際的な連携を確立すること、であると思う。このうち、ベストプラクティスの重要なツールとしてCKD診療ガイドラインは必須である。CKD診療に関するエビデンスはこれまで世界中で数多く蓄積されてきており、わが国においても少ないとはいえ着実にエビデンスができつつある。当然のことながら、時間の経過とともに新しい知見や考え方が加わっている。例えば、CKDの重症度分類はこれまでは主に腎機能（GFR：糸球体濾過量）でなされていたが、多くの研究結果から、心血管障害や末期腎不全に至るリスクは、原疾患や蛋白尿（アルブミン尿）の有無で大きく異なることが示されていて、これらをいかに重症度分類に組み込むかは大きな課題であった。CKDにおける高血圧治療、貧血のコントロールなどに対する考え方も時間の経過とともにずいぶん変わってきたようにみえる。

このような時期にあたり、可能な限りエビデンスに基づきながらCKD診療全般にわたり見直すこととし、日本腎臓学会の多くの委員のみなさんの献身的な協力によって、「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009」を改訂することになった。国際的にもKDIGO（Kidney Disease Improving Global Outcomes）のCKDガイドラインが2013年1月に改訂されたが、これも十分参考にしながら、日本人のための診療ガイドラインとして改訂を行った。ガイドライン作成の基本にのっくとともに、Q&A方式を取り入れるなど、新しい工夫も凝らしている。作成にあたってさまざまなレベルでの会議や検討が何回も行われ、そのたびに内容がブラッシュアップされていった。その結果としての最終的なプロダクトは、素晴らしい成果として世に誇れるものであると考えている。ぜひ本ガイドラインが、関係する多くのみなさんにとって有意義なものとなるよう、心から祈っている次第である。

最後に、今回の改訂にあたって貴重なご助言とご支援を賜った聖路加国際病院 福井次矢先生、委員長として素晴らしいリーダーシップを発揮していただいた木村健二郎先生、およびすべての委員の皆様に深くお礼申しあげる次第である。

2013年7月

一般社団法人日本腎臓学会理事長 松尾清一

エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2013 発刊に寄せて

慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) は、いうまでもなく国民の健康にとってきわめて重要な慢性疾患です。しかし、糖尿病や心血管疾患といった慢性疾患に比べると、CKDは腎機能の臨床での評価に始まり、疾患概念や重症度分類がようやく確かなものになりつつある疾患といえましょう。したがってCKDの診療では、プライマリー医と腎臓専門医、あるいはほかの疾患の専門医との間で、診療の役割と責任分担が、まだしっかりと定まっていない部分があるといわざるを得ません。

日本腎臓学会では、CKDの疾患概念と診療の考え方、エビデンスについて明らかにするため、2009年に「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009」を発刊しました。このガイドラインをさらに発展させ、CKDの臨床における評価、管理、治療について、エビデンスに基づいた最良の臨床上の推奨を提供することが、今回のガイドライン改訂の使命であると考えます。

診療ガイドラインは、患者がより適切な医療を受けるために、臨床の場において活用されるために存在します。実臨床の場と臨床研究のエビデンスをつなぐものが、clinical question (CQ)です。今回の改訂では、CQを中心の柱に据えてガイドラインが構成されています。このCQの作成には、非常に多くの時間が費やされ、たびたびのブラッシュアップによってきわめて明快な形になっています。また、エビデンスに基づく推奨 (recommendation) は、有害な医療行為を排し、現時点での最良の医療を明らかにしています。エビデンスの質と量により、推奨の強さも異なりますが、エビデンスが不足しているCQについては、ガイドライン改訂委員の経験知も盛り込まれています。個々のCQを読み込んでいただくことにより、今後の臨床研究の着想 (research question) も得られると思います。さらに、徹底した査読と腎臓学会および関連学会でのパブリックコメントによる修正が加えられました。CKD診療ガイドラインの発刊は、腎臓学会の総力をあげた事業の1つといって過言でないでしょう。

診療ガイドラインは、広く現場に普及していくことで、結果として患者の予後が改善するものである必要があります。将来的には、このガイドラインの妥当性を検証していくことも、学会の重要な使命と考えています。

CKDについての膨大な知のアーカイブが、改訂委員会の委員長である木村健二郎先生の素晴らしいリーダーシップと委員各位の並外れて強い情熱により、エビデンスとして抽出され、評価され、整理されて、ここに新しいCKD診療ガイドラインとして結実しました。

このガイドラインの改訂に関係されたすべての方々へ衷心から敬意を表し、また本書を手にとっていただいた医療関係者の方によって、CKDの臨床がさらに進化し、患者に福音を与えていくことを願ってやみません。

2013年7月

日本腎臓学会 学術委員長／順天堂大学大学院 堀江重郎

エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2013

前文

「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン」改訂委員会委員長 木村健二郎

1. 本ガイドライン作成の背景

2002年に米国で提唱されたCKD（chronic kidney disease：慢性腎臓病）の概念は、現在、世界中に普及している（CKDの定義はxiii頁参照）。CKDは末期腎不全へと進行する危険因子であるのみならず、心血管疾患発症の危険因子でもある。したがって、その早期発見と対策の重要性が喫緊の課題として認識されている。日本腎臓学会は早期からCKDへの取り組みに力を入れ、非専門医向けに診療指針を示すために「CKD診療ガイド」（飯野靖彦委員長）を2007年9月に刊行した。さらに、日本腎臓学会の学術委員会が中心となって、腎臓専門医向けの「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009」（佐々木成委員長）を2009年3月に刊行した。「CKD診療ガイド」が作成委員のコンセンサスに基づいて書かれているのに対して、「CKD診療ガイドライン」はエビデンスを厳密に評価して、それに基づくステートメントを示しているところが異なっている。

その後、KDIGO（Kidney Disease Improving Global Outcomes）から、従来の糸球体濾過量（GFR）のみによるCKDの病期分類を、GFRと尿蛋白（アルブミン）を組合せたCKDの重症度分類に変更することが発表された。日本腎臓学会は、その動きを受けて新しいCKD重症度分類を採用した「CKD診療ガイド2012」（今井圓裕委員長）を作成した。「CKD診療ガイド2012」で採用したCKD重症度分類は、日本の保険診療では尿中アルブミンの定量測定が糖尿病性腎症に限られることを考慮して、尿中アルブミンのカテゴリーに尿蛋白を併記する日本人用に改変した重症度分類である（xiii頁参照）。この改変CKD重症度分類は、日本腎臓学会と日本糖尿病学会の糖尿病性腎症合同委員会で議論し、承認されたものである。日本腎臓学会は、この「CKD診療ガイド」の改訂と「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009」以降のエビデンスを踏まえて、「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン」を改訂することを決定し、学術委員会の下にCKD診療ガイドライン改訂委員会を設置した。このような背景をもって、本書「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013」は作成された。

2. 本書の作成の目的と、想定利用者および社会的意義

「CKD診療ガイド2012」は、非専門医がCKD患者（以後、CKD、xv頁参照）を日常診療でどのように診療し、また、どのように腎臓専門医と連携していくのがよいかという指針を示している。それに対して、本書は、腎臓専門医が日常診療でCKDの診療（診断・治療）を行っていくうえでの疑問（CQ：Clinical Question）に回答する形で作られている。それぞれの回答はステートメントという形で示されており、治療に関するステートメントにはエビデンスレベルに基づいた推奨グレードが明記されている。網羅的な教科書作成を目的としたのではなく、腎臓専門医の日常の疑問に答え、標準的医療を伝えることにより臨床決断を支援することを目的としている。しかし、本書を「CKD診療ガイド2012」と組合せて使用することにより、非専門医ある

いは医師以外の医療スタッフも CKD 診療に対する理解を深めることができる。また、患者にとっては、医師から説明を受けたあと、治療選択を自ら考える際の参考となることも想定される。

文献から得られるエビデンスは情報を与えるが、個々の医師の専門技能や経験に代わるものではない。個々のステートメントが目の前の患者にあてはまるかどうか、またどのようにあてはめていくかの判断は、医師の専門家としての能力と責任にかかっている。時代の要請は、画一的医療からテイラーメイド医療へと移っている。診療ガイドラインは画一的医療を医師に強いるものではない。目の前の患者にどのような医療を行うかは、診療ガイドラインの中身を理解したうえで、個々の医師が患者ごとに判断することが必要である。したがって、本ガイドラインは医師の診療行為を縛るものではなく、医師の診療の裁量のなかでその助けになることを期待して作成している。また、本ガイドラインは医事紛争や医療訴訟における判断基準を示すものではないことも明記、しておく。

3. 本書が対象とする患者

あらゆる年齢層の保存期 CKD (G1~G5 区分) を対象とした。性別や合併症の有無は問わない。ただし、小児は第 16 章 (診断) と第 17 章 (治療) に、高齢者は第 20 章に、それぞれまとめて記載した。また、腎代替療法は第 18 章 (透析治療) と第 19 章 (腎移植) に記載してあるが、保存期 CKD が腎代替療法に移行する際の問題点を扱っている。また、妊娠に関する事項は原則として記載していない。CKD における妊娠の指針は「日本腎臓学会編：腎疾患患者の妊娠—診療の手引き」(2009 年刊) を改訂作成する予定である。したがって、本書は原則として透析患者や腎移植患者、および妊娠中の女性を除く保存期 CKD を対象としている。

4. 作成手順

エビデンスに基づくガイドラインを作成するためには、エビデンスを集め評価するという膨大な作業が必要となる。そのため、委員会のもとにサブグループを作り、意欲ある若手の腎臓専門医に集ってもらった。作成委員とサブグループメンバーの献身的な努力により本書は完成した。ここに改めて、そのボランティアとしての尽力に謝意を表する (作成委員会一覧 ii 頁参照)。

まず学術委員会において、本ガイドラインの核となる CQ を Delphi 法を用いて策定した。そのうえで 2011 年 9 月 4 日に全体会議を開き、アドバイザーの福井次矢先生 (聖路加国際病院院長) に診療ガイドラインの意義と作成手順に関する講演をいただき、共通の認識をもってガイドライン作成にとりかかった。これが、本ガイドライン作成の実質的なキックオフである。

前回の「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009」の文献検索は、主として 1990 年代以降 2008 年 8 月までであった。そのため、本書の新たな文献検索は、原則として PubMed を使用し、2008 年 8 月以降 2011 年 7 月までとした。しかし、それ以降の文献でも重要なものは、必要に応じて採用し、その理由を記載した。

各章担当の作成委員およびサブグループのメンバーの会議および全体会議の記録は別掲 (開催一覧 xvi 頁参照) するが、そのほかにもグループ内あるいは全体でのメールでのディスカッションが頻繁に行われた。その過程で当初の CQ は適宜修正され、また少数の削除・追加がなされた。2012 年 12 月 7 日~2013 年 1 月 10 日の間に、各章 2 名ずつの指定査読者および指定学会・団体に査読を依頼した。同時に、日本腎臓学会会員からも広くコメントを求めた (パブリック・コメント)。この査読意見とパブリック・コメントに基づき、原稿を修正した。この間、食事療法に関して関係者が集まりコンセンサス会議を行った。2013 年 3 月 17 日に全体会議を開き、修正原稿を検討した。同日、日本高血圧学会と CKD における血圧管理に関するコンセンサス会議も行った。その後、さらに必要に応じて修正し、最終原稿とした。本ガイドラインおよび査読意見とパブリッ

ク・コメントに対する回答は、日本腎臓学会のホームページ上に公開した。

6. 本書の構成

本書の構成は「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009」の第1章（CKDの診断）と第2章（CKDの意義）を1つにして、新たな第1章（CKDの診断と意義）としてまとめ、また第13章に急速進行性糸球体腎炎症候群（RPGN）を追加した。RPGNもときにCKDの原因となるからである。また、本書の特徴は、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「進行性腎障害に関する調査研究（松尾清一班長）」における4疾患（IgA腎症、ネフローゼ症候群、RPGN、多発性嚢胞腎）の診療ガイドライン作成と連動していることである。そのため、厚生労働省研究班のガイドラインと本書の該当4疾患に関しては、共通の担当者をお願いした。

本書に付属するCD-ROMに収めた構造化抄録は、①文献タイトル、②日本語タイトル、③エビデンスレベル、④著者名、⑤雑誌名、出版年、ページ、⑥目的、⑦研究デザイン、⑧対象患者、⑨介入・暴露因子（観察研究の場合暴露因子（例えば血圧やHb、リン酸など）を記載、⑩主要評価項目、⑪結果、⑫結論の12項目で統一して作成した。「CKD診療ガイドライン2009」の構造化抄録にあった「研究期間」は削除した。理由は、研究期間は論文によりさまざまな書き方があり、なかなか統一した定義が困難であったためである。その代わり、可能な限り以下の事項を「結果」の項目として記載した。

介入研究 → ①対象の組み込み時期、②介入期間、③観察期間

観察研究 → ①対象の組み込み時期、②観察期間

7. エビデンスレベルの評価と、それに基づくステートメントの推奨グレードのつけ方

エビデンスを主に研究デザインで分類し、水準の高いものから順にレベル1～6に分類した。このレベルは必ずしも厳密な科学的水準を示すものではなく、判断の際の目安としていただきたい。このエビデンスレベルは、本文の参考文献とCD-ROMに収録している構造化抄録に記載されている。

【エビデンスレベル】

レベル1：システムティックレビュー/メタ解析

レベル2：1つ以上のランダム化比較試験（RCT）

レベル3：非ランダム化比較試験

レベル4：分析疫学的研究（コホート研究や症例対照研究）

（対照がない）単群の介入試験

レベル5：記述研究（症例報告やケース・シリーズ）

レベル6：患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

ただし、メタ解析/システムティックレビューは、基になった研究デザインによりエビデンス・レベルを決定した。基になる研究デザインが混在している場合には、最も低いものに合わせるということをコンセンサスとした（例：コホート研究のメタ解析はレベル4、RCTとコホート研究の混在したメタ解析でもレベル4とする）。

さらに、RCTのサブ解析やpost hoc解析は、すべてエビデンスレベル4にするということもコンセンサス

とした。したがって、RCT の主要評価項目で明らかになっている事柄のエビデンスレベルは 2 となるが、その RCT のサブ解析や post hoc 解析で明らかになった事柄のエビデンスレベルは 4 とした。

ある治療に関するステートメントを記載するときには、そのステートメントの根拠となったエビデンスのレベルを考慮して、推奨グレードを以下のようにつけた。

【推奨グレード】

- 推奨グレード A**：強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。
- 推奨グレード B**：科学的根拠があり、行うよう勧められる。
- 推奨グレード C1**：科学的根拠はない（あるいは、弱い）が、行うよう勧められる。
- 推奨グレード C2**：科学的根拠がなく（あるいは、弱く）、行わないよう勧められる。
- 推奨グレード D**：無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。

原則としてわが国における標準的な治療を推奨することとしたが、必ずしも保険適用の有無にはこだわらなかった。また、本ガイドラインと 2009 年のガイドラインの違いは、グレード C を C1 と C2 に分けたことである。ここで、ステートメントとしては、[推奨グレード：A, B, C1] の場合は「推奨する」、[推奨グレード：C2, D] の場合は「推奨しない」となる。ただし C1 については、推奨する～考慮してもよい～検討してもよいと幅のある回答をしている。また、[推奨グレード：C1 (あるいは C2)] の場合には、原則として【解説】に、C1 (あるいは C2) とした理由やその意思決定過程を記載した。また、可能な場合、「どのようなサブグループに推奨するか」あるいは「どのようなサブグループに推奨しないか」なども記載した。推奨グレードの決定は、利得と害/副作用/リスクの間のトレードオフ・バランスを考慮して、サブグループにおける合議で行った。しかし、査読意見やパブリック・コメントで異なる意見が出た場合には、サブグループ内あるいは作成委員のメーリングリストで意見交換し再検討した。

治療に関する論文でサロゲートマーカーしかみてない場合であっても、真のエンドポイントを反映すると考えるか否かで、[推奨グレード] は B あるいは C1 とした。どの推奨グレードにするかはサブグループ内でディスカッションして決め、その判断理由を記載した。

推奨グレードは治療に関する CQ のステートメントにつけている。疫学や診断に関する CQ のステートメントには推奨グレードはつけていない。しかし、治療に関する CQ のステートメントでも推奨グレードをつけていないものもある。これは、明確なエビデンスがなく推奨の程度を決めることが困難な場合に、疫学的な記述にとどめたためである。

8. CKD 診療ガイドライン作成上の問題点

(1) わが国からのエビデンスが少ない

CKD に関するわが国からのエビデンスは徐々に出てきているが、まだ十分ではなく、本ガイドラインのステートメントには欧米のエビデンスの影響が強くでている。欧米での臨床研究の成果がそのままわが国にあてはまるかどうかは、慎重な判断を要する点である。本ガイドライン作成にあたっては、わが国の臨床と大きく乖離しないよう配慮した（必要な場合は注をつけた）。現在、多くの臨床試験がわが国でも進行中であり、今後のエビデンスの集積に期待したい。

(2)CKD 診療ガイドや関連学会のとの整合性

まず、先行した「CKD 診療ガイド 2012」との整合性の問題がある。「CKD 診療ガイド 2012」の作成段階ではエビデンスを調査して記載しており、安易なコンセンサスのみでの記載はしていない。したがって、本書は「CKD 診療ガイド 2012」とほとんど内容的に齟齬のないように作成することができた。しかし、血圧の目標値に関しては異なる表現となった。これは、日本高血圧学会が「高血圧治療ガイドライン」の改訂作業に入り、その過程で本委員会とコンセンサス会議を開き、意見交換をした結果である。

今後は、日本腎臓学会として「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン」改訂を先行させ、その後、それに基づいて「CKD 診療ガイド」を改訂するということが決まっている。「ガイドライン」と「ガイド」の関係、さらには関係学会との関係を考慮しつつ、「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン」を改訂していくことが重要である。

(3)医療経済上の問題

診療ガイドラインでは、推奨の適用に伴う医療資源の問題が十分に考慮されるべきである。しかし、本ガイドラインでは医療経済上の問題の検討は行っていない。したがって、本ガイドライン作成や推奨度決定過程には医療経済上の問題は影響を与えていない。次回の改訂時には、医療経済にかかわる情報を考慮して診療ガイドラインを作成する必要がある。

(4)患者の意見を反映させたガイドライン

診療ガイドラインの作成の段階では、患者の意見を反映させるべきである。しかし、本ガイドラインの作成段階では、患者の意見をとり入れる仕組みを構築することができなかった。CKD というのは新しい概念であるため、患者団体がいないこともその理由である。しかし、今後は、患者の意見を反映させる仕組みを構築する必要がある。また、患者向けの「ガイドライン」作りも考慮する必要がある。

9. 資金源と利益相反

本書の作成のための資金はすべて日本腎臓学会が負担した。この資金は、会合のための交通費、会場費、弁当代、茶菓代に使用された。日本腎臓学会会員の作成委員には全く報酬は支払われていない。非学会員には学会規定に従って日当を支払った。

作成にかかわったメンバー全員（査読委員も含む）から学会規定に則った利益相反に関する申告書を提出してもらい、日本腎臓学会で管理している。利益相反の存在がガイドラインの内容へ影響を及ぼすことがないように、複数の査読委員や関連学会から意見をいただいた。さらに、学会員に公開しその意見（パブリック・コメント）を参考にして推敲を進めた。

10. 今後の予定

(1)診療ガイドラインの広報

本ガイドラインを日本腎臓学会和文誌に掲載し、同時に書籍として刊行（東京医学社）する。また、日本腎臓学会ホームページでも公開する。英訳の簡略版も作成し、日本腎臓学会英文誌（Clinical and Experimental Nephrology : CEN）に掲載する予定である。また、日本医療評価機構の Minds での Web 公開も行う予定である。また、実地医家や医師以外の医療者に CKD 診療のあり方を広く啓発するために、「CKD 診療ガイド 2012」と本診療ガイドラインの情報発信を、講演会などを通して行っていく予定である。

(2)本診療ガイドラインの実践・遵守状況の評価

今後、「推奨グレード A」の項目がどの程度行われているかを調査することにより、ガイドラインの実践・

遵守状況を評価することを検討する。この評価項目となり得るステートメントの例を下記に記す。

- a. 糖尿病非合併 CKD/ 腎硬化症の降圧目標は、すべての A 区分において 140/90 mmHg 未満に維持するよう推奨する（第 4 章 CQ2/第 5 章 CQ1）。
- b. CKD では腎機能障害の進行抑制が期待できるため、6 g/日未満の食塩摂取制限を推奨する（第 4 章 CQ3）。
- c. 糖尿病合併 CKD の第一選択薬は、A2, A3 区分では RA 系阻害薬を推奨する（第 4 章 CQ4）。
- d. RA 系阻害薬は、尿蛋白 1.0 g/日以上かつ CKD G1~G3b 区分の IgA 腎症の腎機能障害の進行を抑制するため、その使用を推奨する（第 10 章 CQ2）。
- e. 生理食塩水の経静脈投与は造影剤腎症の発症を予防するため、造影前後の生理食塩水投与を推奨する（第 21 章 CQ2）。

(3) 今後必要となる臨床研究のテーマの策定

推奨グレード C1 のステートメントから、research questions を導き、今後、CKD 診療領域で必要となる研究テーマを策定する予定である。これは、日本腎臓学会慢性腎臓病対策委員会のなかの臨床研究推進小委員会で検討される予定である。

(4) 改訂の予定

現在、CKD に関するエビデンスが急速に集積されているので、3~5年後の改訂が必要である。改訂にあたっては、本ガイドラインでは実現できなかった患者の視点と医療経済情報に配慮した内容を記載することを検討する。

CKD 診療の概念の基本 (「CKD 診療ガイド 2012」より)

1. CKD の定義および重症度分類

(1) CKD の定義

- ①尿異常, 画像診断, 血液, 病理で腎障害の存在が明らか. 特に 0.15 g/gCr 以上の蛋白尿 (30 mg/gCr 以上のアルブミン尿) の存在が重要
- ②GFR<60 mL/分/1.73 m²
- ①, ②のいずれか, または両方が 3 カ月以上持続する

(2) 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)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
		尿アルブミン/Cr 比 (mg/gCr)		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)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
		尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分/ 1.73 m 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~中等度低下	45~59			
	G3b	中等度~高度低下	30~44			
	G4	高度低下	15~29			
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15			

重症度は原疾患・GFR 区分・蛋白尿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緑 ■ のステージを基準に、黄 ■, オレンジ ■, 赤 ■ の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。(KDIGO CKD guideline 2012 を日本人用に改変)

(3) CGA 分類

- CKD の重症度分類は、GFR と ACR (アルブミン/クレアチニン比) で分類される。それに、CKD の原因疾患をできるだけ記載するようにする。例えば、糖尿病 G2A3、慢性腎炎 G3bA1、腎硬化症疑い G4A1、多発性嚢胞腎 G3aA1、原因不明の CKD G4A2、などのように表記する。これを CGA 分類 (C: 原因, G: GFR, A: ACR) という。
- CKD 重症度分類のそれぞれのマトリックスを CKD ステージ G3bA2 などと表現する。GFR や尿中アルブミンの G1 や A1 はそれぞれ G1 区分や A1 区分とする。

- ・ただし、本ガイドラインにおける小児に関する章では、CKD 重症度分類は用いず、従来の GFR のみによるステージ分類を用いて、CKD ステージ 4 などと表現している。小児の CKD では、重症度と尿蛋白量との関係は十分に検討されていないためである。

2. eGFR の推算式

(1) 血清クレアチニンを用いる式

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

(女性は $\times 0.739$)

Cr：血清 Cr 濃度 (mg/dL)

注 1：酵素法で測定された Cr 値を用いる。血清 Cr 値は小数点以下 2 桁表記を用いる。

注 2：18 歳以上に適用する。小児の腎機能評価には小児の評価法を用いる。

(2) 血清シスタチン C を用いる式

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

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

Cys-C：血清シスタチン C 濃度 (mg/L)

注 1：18 歳以上に適用する。

注 2：GFR 推算式の正確度は血清 Cr に基づく推算式と同程度である。

注 3：血清シスタチン C 値は筋肉量や食事、運動の影響を受けにくいいため、血清 Cr 値による GFR 推算式では評価が困難な場合に有用である。

- ・筋肉量が少ない症例（四肢切断、長期臥床例、るいそうなど）
- ・筋肉量が多い症例（アスリート、運動習慣のある高齢者など）

注 4：血清 Cys-C 値は妊娠、HIV 感染、甲状腺機能障害などで影響されるため注意する。

【用語について】

- ・ **CKD**：本ガイドラインでは疾患名，もしくは「CKD 患者」という意味で使われている。同様に，「糖尿病性腎症」は「糖尿病性腎症患者」，「IgA 腎症」は「IgA 腎症患者」という意味で使われている場合がある。高齢者や小児の場合には「高齢者 CKD」や「小児 CKD」とした。
- ・ **CKD の予後**：腎機能予後，心血管疾患に関する予後あるいは生命予後を区別して記載した。
- ・ **CVD (心血管疾患)**：単に「CVD」で「CVD イベント」という意味で使われている。
- ・ **糖尿病性腎症と糖尿病を伴う CKD**：糖尿病による CKD は「糖尿病性腎症」とした。糖尿病を有する CKD で糖尿病性腎症かどうかは区別できない場合，あるいは広く糖尿病に合併した CKD は「糖尿病を伴う CKD」あるいは「糖尿病合併 CKD」などと表現した。本ガイドラインではこれらの2つの言葉の意味を明確に区別して用いた。
- ・ **HbA1c 値**：原則として，NGSP 値を用いて記載した。
- ・ **理想体重，標準体重，実体重**：原著にあるとおりに引用した。
- ・ **RA 系阻害薬**：原則として，ACE 阻害薬あるいは/および ARB の意味で用いた。
- ・ **保険適用外**：保険で認められていない場合にはステートメントに「保険適用外」と明記した。
- ・ **「有効」と「有用」の区別**：「有効」は，あくまでも効果があること。「有用」は，効果，リスク，コストすべてを勘案して用いることを推奨する場合に用いた。
- ・ **副腎皮質ステロイド薬**：ステロイド，ステロイド薬などは「副腎皮質ステロイド薬」に統一した。ただし，「ステロイドパルス療法」「ステロイド抵抗性」という場合には，単に「ステロイド」とした。
- ・ **不等号・等号 (<, ≤, ≥) の記載**：これらの記号と「未満」，「以下」，「以上」という言葉は，文脈や前後の状況で分かりやすい方で記載した。
- ・ **末期腎不全**：腎死は末期腎不全とした。なお，本ガイドラインの本文では，ESRD，ESKD という略語は使用していないが，構造化抄録には記載しているので，「主要略語一覧表」には記載した。
- ・ **血清 Cr の2倍化**：「血清 Cr の倍化」は「血清 Cr の2倍化」で統一した。

委員会開催記録

年	月	日	委員会	会場
2011	1月	20日	第1回改訂委員会	日内会館
	4月	14日	第2回改訂委員会	日内会館
	6月	16日	第3回改訂委員会	パシフィコ横浜会議センター
	9月	4日	第4回改訂委員会全体会	品川イーストワンタワー
		27日	小児治療 G 会議	日内会館
	10月	14日	診断と意義 G 会議	京王プラザ南館
		19日	小児診断 G 会議	日内会館
	11月	19日	IgA 腎症 G 会議	日内会館
		26日	小児診断 G 会議	八重洲倶楽部
		29日	小児治療 G 会議	日内会館
	12月	4日	高齢者の診療 G 会議	八重洲富士屋ホテル
		4日	薬物投与 G 会議	八重洲富士屋ホテル
		13日	高血圧・心血管合併症 G 会議	横浜市立大学
		13日	腎硬化症 G 会議	横浜市立大学
		13日	腎動脈狭窄 G 会議	横浜市立大学
		17日	IgA 腎症 G 会議	名古屋ルーセントタワー
		18日	栄養 G 会議	TKP 八重洲カンファレンスセンター
		19日	小児治療 G 会議	日内会館
	2012	1月	6日	IgA 腎症 G 会議
		7日	透析治療 G 会議	東京ステーションコンファレンス
		7日	ネフローゼ症候群 G 会議	東京ステーションコンファレンス
		8日	高血圧・心血管合併症 G 会議	八重洲富士屋ホテル
		8日	腎硬化症 G 会議	八重洲富士屋ホテル
		8日	腎動脈狭窄 G 会議	八重洲富士屋ホテル
		13日	IgA 腎症 G 会議	名古屋ルーセントタワー
		29日	脂質異常症 G 会議	大阪市立大学医学部学舎
		29日	肥満メタボリックシンドローム G 会議	大阪市立大学医学部学舎
		30日	小児診断・治療合同会議	日内会館
2月		3日	腎移植 G 会議	軽井沢プリンスホテル(日本臨床移植学会)
		5日	高齢者の診療 G 会議	東京ステーションコンファレンス
		5日	薬物投与 G 会議	東京ステーションコンファレンス
		11日	診断と意義 G 会議	TKP 八重洲カンファレンスセンター
		28日	原稿検討会	聖路加国際病院
3月		25日	原稿検討会	聖路加国際病院
4月		11日	原稿検討会	日内会館
		26日	原稿検討会	日内会館
7月		20日	IgA 腎症 G 会議	品川 TC フォーラム
		21日	脂質異常症 G 会議	大阪市立大学医学部学舎
		21日	肥満メタボリックシンドローム G 会議	大阪市立大学医学部学舎
		29日	高血圧・心血管合併症 G 会議	旭川医科大学
9月		16日	拡大委員会事前検討会	聖路加国際病院
		23日	第5回改訂(拡大)委員会	東京ステーションコンファレンス
10月		13日	IgA 腎症 G 会議	名古屋駅 TC フォーラム
		13日	診断と意義 G 会議	新潟朱鷺メッセ
11月	9日	高血圧・心血管合併症 G 会議	東京ステーションコンファレンス	
	9日	高齢者の診療 G 会議	東京ステーションコンファレンス	
2013	1月	28日	腎硬化症・腎動脈狭窄 G 会議	横浜市立大学
		30日	小児治療 G 会議	日内会館
	2月	1日	腎移植 G 会議	東京ベイ舞浜ホテル(日本臨床移植学会)
	2月	3日	栄養 G コンセンサス会議	東京ステーションコンファレンス
	3月	4日	高血圧・心血管合併症 G 会議	横浜市立大学
		17日	第6回拡大委員会・高血圧コンセンサス会議	東京ステーションコンファレンス
	6月	23日	校正検討会	東京ガーデンパレス
	7月	20日	校正検討会	日内会館
2012.12.7～2013.1.10			査読・パブリックコメント	

目次

エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013 作成委員会	ii
巻頭言	松尾 清一 v
発刊に寄せて	堀江 重郎 vi
前文	木村健二郎 vii
主要略語一覧表	xxiii

CQ とステートメント・推奨グレードのまとめ

xxvi

1 CKD の診断と意義

1

CQ 1 CKD は末期腎不全の危険因子か?	1
CQ 2 CKD は CVD の危険因子か?	2
CQ 3 KDIGO の CKD 重症度分類 (2011 年版) は、予後を反映するか?	3
CQ 4 KDIGO の CKD 重症度分類 (2011 年版) に基づく診療方針は推奨されるか?	5
CQ 5 CKD の診療では、尿中アルブミンと尿中総蛋白、どちらを測定すべきか?	6
CQ 6 CKD のフォローアップに有用な尿中バイオマーカーは何か?	7
CQ 7 血尿は CKD の予後を反映するか?	8
CQ 8 CKD の診断と治療方針決定に腎生検は推奨されるか?	10
CQ 9 CKD の診断に画像診断は推奨されるか?	12
CQ 10 特定健診は CKD の早期発見と対策に有用か?	13

2 CKD と生活習慣

15

CQ 1 アルコール摂取は CKD の発症・進展に影響を及ぼすか?	15
CQ 2 運動は CKD の発症・進展に影響を及ぼすか?	17
CQ 3 睡眠は CKD の発症・進展に影響を及ぼすか?	18
CQ 4 喫煙は CKD の発症・進展に影響を及ぼすか?	19
CQ 5 水分摂取量は CKD の進展に影響を及ぼすか?	20
CQ 6 ワクチン (肺炎球菌・インフルエンザ) 接種は CKD に推奨されるか?	21
CQ 7 高尿酸血症は CKD の発症・進展に影響を及ぼすか?	22
CQ 8 CKD の進展を抑制するために、高尿酸血症の治療は推奨されるか?	23

3 CKD と栄養

25

CQ 1 CKD の進展を抑制するために、たんぱく質制限は推奨されるか?	25
CQ 2 食塩の摂取制限は、CKD の進行や CVD および死亡リスクを抑制するか?	31
CQ 3 CKD では、血清カリウム値の異常を補正することは推奨されるか?	34

- CQ 4 CKD の進展および死亡リスクを抑制するために、代謝性アシドーシスの補正は推奨されるか？…………… 35
- CQ 5 CKD では、血清リン値の異常を補正することは推奨されるか？…………… 38

4 CKD と高血圧・心血管合併症 41

- CQ 1 高血圧は CKD の進展に影響を及ぼすか？…………… 41
- CQ 2 CKD において降圧療法は推奨されるか？…………… 42
- CQ 3 CKD の高血圧において食塩摂取制限は推奨されるか？…………… 47
- CQ 4 CKD における高血圧治療の第一選択薬は何が推奨されるか？…………… 49

5 腎硬化症 53

- CQ 1 腎硬化症に降圧療法は推奨されるか？…………… 53
- CQ 2 腎硬化症における高血圧治療の第一選択薬は何が推奨されるか？…………… 55

6 腎動脈狭窄症 57

- CQ 1 腎動脈狭窄症診断のための検査は何が推奨されるか？…………… 57
- CQ 2 腎動脈狭窄症を伴う CKD に降圧療法は推奨されるか？…………… 59
- CQ 3 経皮的腎血管形成術を降圧療法に併用することは、腎動脈狭窄症を伴う CKD に推奨されるか？…………… 60

7 腎性貧血 63

- CQ 1 保存期 CKD において ESA による腎性貧血の治療は推奨されるか？…………… 63
- CQ 2 ESA による腎性貧血の治療は CKD の進行や CVD の発症を抑制するか？…………… 65
- CQ 3 保存期 CKD における腎性貧血に高用量の ESA 使用は推奨されるか？…………… 67
- CQ 4 腎性貧血治療における鉄剤補充は推奨されるか？…………… 69
- CQ 5 保存期 CKD における腎性貧血治療に長時間作用型 ESA は推奨されるか？…………… 71

8 CKD と MBD 73

- CQ 1 CKD において、血清リン値を基準値内に保つことは推奨されるか？…………… 73
- CQ 2 PTH 値は CKD の生命予後に影響を及ぼすか？…………… 75
- CQ 3 CKD における血管石灰化は CVD 発症のリスクを増加させるか？…………… 76
- CQ 4 ビタミン D 製剤は CKD に推奨されるか？…………… 77

9 糖尿病性腎症 80

- CQ 1 アルブミン尿測定、eGFR は糖尿病性腎症の早期診断に有用か？…………… 80

CQ 2	糖尿病性腎症の発症・進展を抑制するために厳格な血糖コントロールは推奨されるか？	82
CQ 3	糖尿病性腎症の CVD 合併を抑制するために厳格な血糖コントロールは推奨されるか？	85
CQ 4	糖尿病性腎症および糖尿病合併 CKD における血糖コントロールの第一選択薬は何か 推奨されるか？	86
CQ 5	高血圧を伴う糖尿病性腎症に食塩摂取制限は推奨されるか？	88
CQ 6	糖尿病性腎症における高血圧治療の第一選択薬として RA 系阻害薬は推奨されるか？	91
CQ 7	降圧療法は糖尿病性腎症の CVD 合併を抑制するために推奨されるか？	94
CQ 8	RA 系阻害薬は正常血圧の糖尿病性腎症に推奨されるか？	95
CQ 9	たんぱく質摂取制限は糖尿病性腎症を抑制するために推奨されるか？	97
CQ 10	多角的強化療法は糖尿病性腎症の発症・進展を抑制するために推奨されるか？	99
CQ 11	多角的強化療法は糖尿病性腎症の CVD 合併を抑制するため推奨されるか？	100

10 IgA 腎症 102

IgA 腎症の予後	102	
1. 自然経過と長期予後	102	
2. 腎予後に関与する因子	103	
3. 長期予後の予測	104	
IgA 腎症の治療	106	
治療総論：成人 IgA 腎症の腎機能障害の進行抑制を目的とした治療介入の適応	106	
CQ 1	抗血小板薬と抗凝固薬は IgA 腎症に推奨されるか？	113
CQ 2	RA 系阻害薬は IgA 腎症に推奨されるか？	115
CQ 3	副腎皮質ステロイド薬は IgA 腎症に推奨されるか？	118
CQ 4	口蓋扁桃摘出は IgA 腎症に推奨されるか？	120
CQ 5	免疫抑制薬は IgA 腎症に推奨されるか？	122

11 ネフローゼ症候群 124

CQ 1	膜性腎症患者の原因検索のためにがんスクリーニングは必要か？	124
CQ 2	特発性膜性腎症の寛解導入に副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミドの併用は 推奨されるか？	125
CQ 3	特発性膜性腎症患者の血栓予防にワルファリン療法は推奨されるか？	128
CQ 4	特発性膜性腎症患者の脂質異常症の治療にスタチン投与は推奨されるか？	129
CQ 5	高血圧を伴う特発性膜性腎症に RA 系阻害薬は推奨されるか？	130
CQ 6	巣状分節性糸球体硬化症の寛解導入に副腎皮質ステロイド薬単独療法は推奨されるか？	131
CQ 7	巣状分節性糸球体硬化症の尿蛋白減少に LDL アフェレーシスは推奨されるか？	132

12 多発性嚢胞腎 134

CQ 1	降圧療法は高血圧を伴う ADPKD の腎機能障害進行を抑制するため推奨されるか？	134
------	--	-----

CQ 2	ADPKD に対する脳動脈瘤スクリーニングは推奨されるか？	135
CQ 3	ニューキノロン系抗菌薬は ADPKD の嚢胞感染治療に推奨されるか？	136
CQ 4	腎容積ならびにその増大速度は ADPKD の腎機能予後を反映するか？	138

13 RPGN (急速進行性糸球体腎炎症候群) 140

RPGN と CKD	140	
CQ 1	急速進行性糸球体腎炎の初期治療として副腎皮質ステロイド薬は推奨されるか？	142
CQ 2	RPGN に免疫抑制薬は推奨されるか？	145
CQ 3	RPGN に血漿交換療法は推奨されるか？	147
CQ 4	RPGN の寛解維持に副腎皮質ステロイド薬療法は推奨されるか？	149

14 CKD と脂質異常症 151

CQ 1	CKD において安全に使用できる脂質低下薬として、何が推奨されるか？	151
CQ 2	脂質低下療法は CKD の CVD 発症を抑制するため推奨されるか？	152
CQ 3	スタチンによる脂質低下療法は CKD の進行を抑制するために推奨されるか？	154

15 CKD と肥満・メタボリックシンドローム 157

CQ 1	メタボリックシンドロームは CKD の危険因子か？	157
CQ 2	メタボリックシンドロームを伴う CKD に摂取エネルギー量の制限は推奨されるか？	158
CQ 3	CKD におけるメタボリックシンドロームへの治療介入は、生命予後を改善するため推奨されるか？	160

16 小児 CKD の診断 163

1.	小児 CKD の原因疾患・疫学	163
2.	小児の腎機能の正常値	164
CQ 1	小児 CKD の診断基準とステージ分類は成人と異なるか？	166
CQ 2	学校検尿は小児 CKD 患者の予後改善に貢献するか？	168
CQ 3	血尿は小児 CKD の診断に有用か？	169
CQ 4	腎生検は小児 CKD の診断と治療に有用か？	170
CQ 5	画像検査は小児 CKD の診断と治療に有用か？	172
CQ 6	分腎機能検査は小児 CKD の診断と治療に有用か？	173
CQ 7	小児 CKD は末期腎不全の危険因子となるか？	174
CQ 8	小児 CKD は CVD の危険因子となるか？	175
CQ 9	小児 CKD は成長障害の危険因子となるか？	177

17	小児 CKD の治療	178
	小児 IgA 腎症の治療	178
	小児ネフローゼ症候群(巣状分節性糸球体硬化症を含む)の治療	180
CQ 1	運動制限は小児 CKD の腎機能障害の進行を抑制するため推奨されるか?	184
CQ 2	たんぱく質摂取制限は小児 CKD の腎機能障害の進行を抑制するため推奨されるか?	185
CQ 3	食塩摂取制限は小児 CKD の腎機能障害の進行を抑制するため推奨されるか?	187
CQ 4	予防接種は小児 CKD に推奨されるか?	188
CQ 5	降圧薬療法は小児 CKD の腎機能障害の進行を抑制するため、推奨されるか?	190
CQ 6	RA 系阻害薬投与は小児 CKD の腎機能障害の進行を抑制するか?	194
CQ 7	小児 CKD-MBD の管理は成長と生命予後を改善するため推奨されるか?	196
CQ 8	貧血の治療で Hb 値 11 g/dL 以上の維持は小児 CKD の生命予後を改善するため推奨されるか?	198
CQ 9	成長障害に対する遺伝子組み替えヒト成長ホルモン(rHuGH)による治療は小児 CKD に推奨されるか?	200
CQ 10	小児 CKD の腎機能障害の進行を抑制するため、尿路系異常の管理が推奨されるか?	202
CQ 11	小児 CKD に対する腎代替療法の第一選択は何か?	204

18 透析治療—導入まで 208

CQ 1	透析導入を遅延するためには、どの時期に専門医に紹介することが推奨されるか?	208
CQ 2	CKD において、生命予後に影響する透析導入の基準は何か?	210
CQ 3	透析導入後の生命予後を改善するために、推奨されるバスキュラーアクセス作製時期はいつか?	213

19 腎移植 215

CQ 1	透析導入前の腎移植(先行的腎移植)は生命予後を改善するため推奨されるか?	215
CQ 2	腎移植患者の生命予後および移植腎機能予後を改善するため、どのような移植前 CKD 管理が推奨されるか?	216
CQ 3	生体腎ドナーの術後腎機能予後および生命予後を悪化させないためには、どのような CKD 管理が推奨されるか?	220

20 高齢者 CKD 223

CQ 1	顕微鏡的血尿を伴う高齢者に尿路系悪性腫瘍のスクリーニングは推奨されるか?	223
CQ 2	高齢者 CKD の原因検索に腎生検は推奨されるか?	224
CQ 3	禁煙は高齢者 CKD の腎機能障害進行を抑制するため推奨されるか?	225
CQ 4	高齢者 CKD にワクチン接種は推奨されるか?	226
CQ 5	たんぱく質摂取制限は高齢者 CKD の腎機能障害進行を抑制するため、推奨されるか?	227

CQ 6	食塩摂取制限は高齢者 CKD の腎機能障害進行を抑制するため推奨されるか？	228
CQ 7	降圧薬療法は高血圧を伴う高齢者 CKD の腎機能障害進行を抑制するため、 推奨されるか？	229
CQ 8	高齢者 CKD のヘモグロビン目標値は 11 ~ 13 mg/dL が推奨されるか？	231
CQ 9	糖尿病を伴う高齢者 CKD の血糖管理目標値は HbA1c 6.9%未満が推奨されるか？	232
CQ 10	スタチン投与は脂質異常症を伴う高齢者 CKD の腎機能障害進行を抑制するため、 推奨されるか？	233
CQ 11	減量は肥満を伴う高齢者 CKD の腎機能障害進行を抑制するため、推奨されるか？	234
CQ 12	ビスホスホネート製剤投与は高齢者 CKD の骨粗鬆症治療に推奨されるか？	235
CQ 13	高齢者の特発性ネフローゼ症候群に副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用は 推奨されるか？	237
CQ 14	副腎皮質ステロイド薬療法は高齢者 IgA 腎症の腎機能障害進行を抑制するため、 推奨されるか？	238
CQ 15	高齢者 CKD において、標準的導入基準に沿った透析導入が推奨されるか？	240
CQ 16	高齢者 CKD の末期腎不全治療に腎移植は推奨されるか？	241
CQ 17	高齢者から提供された移植腎の機能予後は不良か？	242
CQ 18	高齢者 CKD にヨード造影剤使用は推奨されるか？	243
CQ 19	COX-2 選択性 NSAIDs 投与は、高齢者 CKD の消炎・鎮痛に推奨されるか？	244

21 CKD における薬物投与

246

CQ 1	造影剤は CKD の進展に影響を及ぼすか？	246
CQ 2	輸液療法は造影剤による腎障害を抑制するため、推奨されるか？	247
CQ 3	血液浄化療法は造影剤腎症を抑制するため、推奨されるか？	249
CQ 4	NSAIDs は CKD の進展に影響を及ぼすか？	250
CQ 5	球形吸着炭 [®] は CKD の進展を抑制するため、推奨されるか？	251
CQ 6	CKD ではガドリニウム含有 MRI 造影剤による腎性全身性線維症のリスクが増加するか？	252

主要略語一覧表

略語	欧文	語句
ABI	ankle-brachial pressure index	足首・上腕血圧比
ABP	Ambulatory Blood Pressure	自由行動下血圧
ABPM	Ambulatory Blood Pressure Monitoring	24時間血圧測定法
ACEI	angiotensin converting enzyme inhibitor	アンジオテンシン変換酵素阻害薬
ACR	albumin creatinine ratio	アルブミン/クレアチニン比
ADMA	asymmetric dimethylarginine	非対称性ジメチルアルギニン
ADPKD	autosomal dominant polycystic kidney disease	常染色体優性多発性嚢胞腎
AER	albumin excretion rate	アルブミン排泄量
AHA	American heart association	米国心臓協会
aHR	adjusted hazard ratio	調整された危険比
Alb	albumin	アルブミン
ANCA	anti-neutrophil cytoplasmic antibody	抗好中球細胞質抗体
APD	automated peritoneal dialysis	自動腹膜透析
ARB	angiotensin II type 1 receptor blocker	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬
ASN	American society of nephrology	アメリカ腎臓学会
ASO	arterio sclerosis obliterans	閉塞性動脈硬化症
BMI	body mass index	体格指数
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CAPD	continuous ambulatory peritoneal dialysis	持続的携行式腹膜透析
CBP	Clinic Blood pressure	診察室血圧
CCr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CHD	coronary heart disease	冠動脈疾患
CHF	congestive heart failure	うっ血性心不全
CHF	continuous hemofiltration	持続的血液濾過
CI	confidence interval	信頼区間
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CKD-MBD	chronic kidney disease-mineral and bone disorder	慢性腎臓病に伴う骨ミネラル骨代謝異常
Cr	creatinine	クレアチニン
CRP	C reactive protein	C反応性蛋白
CVD	cardiovascular disease	心血管疾患
CyA	cyclosporin A, ciclosporin A	シクロスポリンA
DM	diabetes mellitus	糖尿病
DOQI	dialysis outcome quality initiative	
DRI	direct renin inhibitor	直接的レニン阻害薬
DWFG	death with functioning graft	移植腎機能が維持された状態での死亡
EBM	evidence-based medicine	エビデンス(根拠)に基づく医療
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量(値)
EPS	encapsulating peritoneal sclerosis	被嚢性腹膜硬化症
ESA	erythropoiesis stimulating agent	赤血球造血刺激因子製剤
ESKD	end-stage kidney disease	末期腎不全, 末期腎疾患
ESRD	end-stage renal disease	末期腎不全
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FF	filtration fraction	濾過率
FPG	fasting plasma glucose	空腹時血漿グルコース
FSGS	focal segmental glomerulosclerosis	巣状分節性糸球体硬化(症)
GBM	glomerular basement membrane	糸球体基底膜

GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量(値)
GH	growth hormone	成長ホルモン
HCFA	Health Care Financing Administration	保健省医療保険財政管理局
HD	hemodialysis	血液透析
HR	hazard ratio	ハザード比
IBW	ideal body weight	理想体重
IDDM	insulin dependent diabetes mellitus	インスリン依存性糖尿病
IDF	international diabetes federation	国際糖尿病連盟
IDMS	isotope-dilution mass spectrometry	
IMT	intima-media thickness	内膜中膜厚
ISKDC	International study of kidney disease in children	国際小児腎臓病研究班
IVP	intravenous pyelography	経静脈性(排泄性)腎盂造影法
K/DOQI	Kidney diseases outcome quality initiative	
KDIGO	kidney disease : improving global outcomes	
LVH	left ventricular hypertrophy	左室肥大
LVMI	left ventricular mass index	左室心筋容積係数
MCDK	multicystic dysplastic kidney	多嚢胞性異形性腎
MetS	metabolic syndrome	メタボリックシンドローム
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
MMR	vaccine for measles, mumps and rubella	麻疹, 流行性耳下腺炎, 風疹の混合ワクチン
mPSL	methyl prednisolone	メチルプロドニゾロン
MRA	magnetic resonance angiography	磁気共鳴血管造影
MRSA	Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease	非アルコール性脂肪肝
NIDDM	non-insulin-dependent diabetes mellitus	インスリン非依存性糖尿病
NKF	National Kidney Foundation	(米国)腎臓財団
NNT	number needed to treat	複合一次エンドポイントにおける治療必要人数
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
NSF	nephrogenic systemic fibrosis	腎性全身性線維症
NSTEMI	non-ST-segment elevation myocardial infarction	非 ST 上昇型心筋梗塞
oGTT	oral glucose tolerance test	経口ブドウ糖負荷試験
OR	odds ratio	オッズ比
PKD	polycystic kidney disease	(多発性)嚢胞腎
PD	peritoneal dialysis	腹膜透析
PET	preemptive transplantation	先行的腎移植
PHA	proper hepatic artery	固有肝動脈
PP	plasma pheresis	血漿交換
PSL	prednisolone	プレドニゾロン
PWV	pulse wave velocity	脈波伝播速度
QALY	quality-adjusted life-years	質調整生存年
QOL	Quality of life	生活の質
RA	renin-angiotensin	レニン-アンジオテンシン
RAS	renin-angiotensin system	レニン-アンジオテンシン系
RBF	renal blood flow	腎血流量
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験, ランダム化並行群間比較試験
rHuGH	Recombinant human growth hormone	ヒト遺伝子組み換え成長ホルモン
rHuEPO	Recombinant human erythropoietin	ヒト遺伝子組み換えエリスロポエチン
ROC	receiver operating curve	受信者動作特性曲線
ROD	renal osteodystrophy	腎性骨異常栄養症

RPGN	rapidly progressive glomerulonephritis	急速進行性糸球体腎炎
RR	relative risk	相対リスク
RRT	renal replacement therapy	腎代替療法
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
TDM	therapeutic drug monitoring	薬物治療管理
TIA	transient cerebral ischemic attack	一過性脳虚血発作
TIBC	total iron binding capacity	総鉄結合能
TSAT	transferrin saturation	トランスフェリン飽和率
UACR	urinary albumin/creatinine ratio	尿中アルブミン/クレアチニン比
UAE	urinary albumin excretion	尿中アルブミン排泄量
VUR	vesicoureteral reflux	膀胱尿管逆流症
WC	waist circumference	腹囲周囲径
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WHR	waist-to-hip ratio	ウエスト/ヒップ比

CQ とステートメント・推奨グレードのまとめ

1 CKD の診断と意義

CQ 1 CKD は末期腎不全の危険因子か？

- GFR の低下 (40~69 歳で 50 mL/分/1.73 m²未満, 70~79 歳で 40 mL/分/1.73 m²未満) と蛋白尿およびアルブミン尿は, 末期腎不全の危険因子である。

CQ 2 CKD は CVD の危険因子か？

- 腎機能の低下は, CVD の危険因子である。
- 蛋白尿およびアルブミン尿は CVD の危険因子であり, 排泄量が増すごとに CVD の発症リスクが増加する。

CQ 3 KDIGO の CKD 重症度分類 (2011 年版) は, 予後を反映するか？

- KDIGO の CKD 重症度分類 (2011 年版) は, CKD の進行, 末期腎不全への進展, 心血管死亡および全死亡と有意に相関し, CKD の予後を反映する。

CQ 4 KDIGO の CKD 重症度分類 (2011 年版) に基づく診療方針は推奨されるか？

- CKD ステージ 3 をステージ G3a と G3b に分割することは, より腎機能障害の進行しやすいステージ G3b の患者への早期治療介入を促進するため, 推奨する。
- アルブミン尿を目安とした CKD 分類は, CVD の合併リスクが高く, RA 系阻害薬の有効性の高い患者を明確にするため, 推奨する。

CQ 5 CKD の診療では, 尿中アルブミンと尿中総蛋白, どちらを測定すべきか？

- 糖尿病性腎症の早期発見やリスク評価には, 尿中アルブミン測定を推奨する。また進行した糖尿病性腎症や非糖尿病性 CKD の診療には, 尿中総蛋白測定が優れている可能性がある。

CQ 6 CKD のフォローアップに有用な尿中バイオマーカーは何か？

- CKD の予後の指標として, 尿蛋白および尿中アルブミンのフォローアップを推奨する。その他の尿中バイオマーカーとしては, α 1 ミクログロブリン, β 2 ミクログロブリン, L-FABP が有望である可能性がある。

CQ 7 血尿は CKD の予後を反映するか？

- 顕微鏡的血尿単独は, 蛋白尿とは独立した末期腎不全の危険因子である。ただし蛋白尿に比較してリスクは低く, 健診などを利用した定期的な経過観察を推奨する。
- 同程度の蛋白尿では, 血尿を伴うほうが末期腎不全のリスクが増加する。

CQ 8 CKD の診断と治療方針決定に腎生検は推奨されるか？

- CKD の診断と治療方針の決定のため, 検尿所見を参考に適応を見極めたうえで, 腎生検の施行を推奨する。

CQ 9 CKD の診断に画像診断は推奨されるか？

- CKD では、形態的变化を示す疾患(尿路結石、尿路の閉塞性障害、嚢胞性腎疾患など)の診断には腹部超音波検査を、腎動脈狭窄の有無および程度の評価には超音波ドプラ法、MR アンジオグラフィ、CT 血管造影検査を腎機能に応じて選択するよう推奨する。

CQ 10 特定健診は CKD の早期発見と対策に有用か？

- CKD の診断および重症度評価には、尿蛋白(もしくは尿アルブミン)と血清 Cr 値の両者が必要である。多くの CKD は自覚症状を伴わないため、その早期発見には健診における蛋白尿と血清 Cr の測定が有用である。
- CKD の高リスク群である高血圧、糖尿病、肥満、メタボリックシンドローム、および CVD をすでに発症した患者では、尿蛋白および血清 Cr の測定を少なくとも年に一度は実施すべきである。

2 CKD と生活習慣

CQ 1 アルコール摂取は CKD の発症・進展に影響を及ぼすか？

- 少量から中等量のアルコール摂取(エタノール 10~20 g/日程度)は GFR を維持し、蛋白尿を減少させる可能性がある。
- 中等量以上のアルコールの摂取(エタノール 20~30 g/日以上)は、蛋白尿を発症させる可能性がある。

CQ 2 運動は CKD の発症・進展に影響を及ぼすか？

- 運動が CKD の発症・進展に影響を与えるか、明らかではない。

CQ 3 睡眠は CKD の発症・進展に影響を及ぼすか？

- 短時間睡眠や睡眠障害は蛋白尿発症と GFR 低下に関連する可能性がある。
- 睡眠時無呼吸症候群患者では、CKD の合併が高率に認められる。

CQ 4 喫煙は CKD の発症・進展に影響を及ぼすか？

- 喫煙は CKD の発症・進展因子である。

CQ 5 水分摂取量は CKD の進展に影響を及ぼすか？

- CKD ステージ G1, 2 では、水分負荷は腎機能保持に有効である。
- CKD ステージ G3 以降では、水分負荷により腎機能が悪化する可能性がある。

CQ 6 ワクチン(肺炎球菌・インフルエンザ)接種は CKD に推奨されるか？

- 推奨グレード B** CKD にはインフルエンザワクチン接種を推奨する。65 歳以上の CKD には、肺炎球菌ワクチン接種を推奨する。

CQ 7 高尿酸血症は CKD の発症・進展に影響を及ぼすか？

- 高尿酸血症は CKD の進展に影響を及ぼす可能性がある。

CQ 8 CKD の進展を抑制するために、高尿酸血症の治療は推奨されるか？

推奨グレード C1 CKD 進展抑制を目的として、高尿酸血症の治療を考慮してもよい。

3 CKD と栄養

CQ 1 CKD の進展を抑制するために、たんぱく質制限は推奨されるか？

推奨グレード B 画一的な指導は不適切であり、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て、たんぱく質制限を指導することを推奨する。

CQ 2 食塩の摂取制限は、CKD の進行や CVD および死亡リスクを抑制するか？

推奨グレード B 尿蛋白と腎機能低下および末期腎不全、CVD と死亡のリスクを抑制するために、6 g/日未満の食塩の摂取制限を推奨する。

推奨グレード C2 死亡と末期腎不全のリスクを上昇させる可能性があるため、3 g/日未満の食塩の摂取制限は推奨しない。

CQ 3 CKD では、血清カリウム値の異常を補正することは推奨されるか？

推奨グレード C1 CKD における血清カリウム値として、4.0~5.4 mEq/L の範囲内で管理することを推奨する。

CQ 4 CKD の進展および死亡リスクを抑制するために、代謝性アシドーシスの補正は推奨されるか？

推奨グレード B 重曹などで血中重炭酸濃度を適正にすると、腎機能低下、末期腎不全や死亡リスクが低減するため、代謝性アシドーシスの補正を推奨する。

CQ 5 CKD では、血清リン値の異常を補正することは推奨されるか？

推奨グレード C1 保存期における血清リン値は、CKD のステージにかかわらず正常範囲(目安として 2.5~4.5 mg/dL)を保つように管理することを推奨する。

4 CKD と高血圧・心血管合併症

CQ 1 高血圧は CKD の進展に影響を及ぼすか？

- 高血圧は CKD の発症・進展に影響を及ぼす。

CQ 2 CKD において降圧療法は推奨されるか？

推奨グレード A CKD 進行および CVD 発症を抑制するために、CKD に合併する高血圧の降圧療法を推奨する。

糖尿病合併 CKD の降圧目標は、

推奨グレード B すべての A 区分において、130/80 mmHg 未満を推奨する。

糖尿病非合併 CKD の降圧目標は、

推奨グレード A すべての A 区分において、140/90 mmHg 未満に維持するよう推奨する。

推奨グレード C1 A2, A3 区分では、より低値の 130/80 mmHg 未満を目指すことを推奨する。

CQ 3 CKD の高血圧において食塩摂取制限は推奨されるか？

推奨グレード B CKD では腎機能障害の進行抑制が期待できるため、6 g/日未満の食塩摂取制限を推奨する。

推奨グレード C2 CKD では死亡率や腎機能障害を悪化させる可能性があるため、3 g/日未満の食塩摂取制限は推奨しない。

CQ 4 CKD における高血圧治療の第一選択薬は何が推奨されるか？

糖尿病合併 CKD の第一選択薬は、

推奨グレード C1 A1 区分では、RA 系阻害薬を推奨する。

推奨グレード A A2, A3 区分では、RA 系阻害薬を推奨する。

糖尿病非合併 CKD の第一選択薬は、

推奨グレード B A1 区分では RA 系阻害薬、Ca 拮抗薬あるいは利尿薬を推奨する。

推奨グレード B A2, A3 区分では、RA 系阻害薬を推奨する。

5 腎硬化症**CQ 1 腎硬化症に降圧療法は推奨されるか？**

推奨グレード A 腎硬化症による腎機能障害の進行を抑制するため、適切な降圧療法を推奨する。腎硬化症の降圧目標は、

推奨グレード A すべての A 区分において 140/90 mmHg 未満に維持するよう推奨する。

推奨グレード C1 A2, A3 区分では、より低値の 130/80 mmHg 未満を目指すことを推奨する。

CQ 2 腎硬化症における高血圧治療の第一選択薬は何が推奨されるか？

腎硬化症の第一選択薬は、

推奨グレード B A1 区分では RA 系阻害薬、Ca 拮抗薬あるいは利尿薬を推奨する。

推奨グレード B A2, A3 区分では、RA 系阻害薬を推奨する。

6 腎動脈狭窄症**CQ 1 腎動脈狭窄症診断のための検査は何が推奨されるか？**

- CKD の腎動脈狭窄症のスクリーニングには、腎動脈超音波ドプラ法、MR アンジオグラフィ (MRA) もしくは CT 血管造影を推奨する。
- 臨床所見や非侵襲的検査で確定診断に至らず、経皮的血管形成術の適応を検討する場合には、大動脈造影あるいは選択的腎動脈造影を推奨する。

CQ 2 腎動脈狭窄症を伴う CKD に降圧療法は推奨されるか？

推奨グレード A 高血圧を伴う腎動脈狭窄症において、腎機能障害の進行を抑制するため、降圧療法を推奨する。

CQ 3 経皮的腎血管形成術を降圧療法に併用することは、腎動脈狭窄症を伴う CKD に推奨されるか？

推奨グレード C1 経皮的腎血管形成術を降圧療法に併用することは、腎動脈狭窄症を伴う CKD に考慮してもよい。

7 腎性貧血

CQ 1 保存期 CKD において ESA による腎性貧血の治療は推奨されるか？

推奨グレード B ESA による腎性貧血の治療は、QOL を改善させる可能性があり、保存期 CKD に推奨する。ESA により CKD の進行や CVD の発症を抑制する可能性はあるが、明らかではない。

推奨グレード D ESA の治療目標を Hb > 13 g/dL とした場合、心血管イベントをかえって増加させる可能性があるため、ESA により Hb > 13 g/dL を目標に治療することは推奨しない。

CQ 2 ESA による腎性貧血の治療は CKD の進行や CVD の発症を抑制するか？

● ESA 使用による腎性貧血の治療は CKD の進行や CVD の発症を抑制することを示唆する報告があるが、目標値を Hb > 12~13 g/dL と設定した場合、Hb 9~11.5 g/dL と比較して効果が認められず、かえって CVD 発症のリスクを増加させる可能性がある。

CQ 3 保存期 CKD における腎性貧血に高用量の ESA 使用は推奨されるか？

推奨グレード D 保存期 CKD において、目標 Hb 値を高く設定して ESA を高用量使用すると CVD 発症リスクが増加する可能性があるため、推奨しない。

CQ 4 腎性貧血治療における鉄剤補充は推奨されるか？

推奨グレード C1 腎性貧血治療において、鉄欠乏が示唆される場合は鉄補充を考慮してもよい。ただし、現時点で鉄剤補充に関して明確な安全限界は示されていない。

CQ 5 保存期 CKD における腎性貧血治療に長時間作用型 ESA は推奨されるか？

推奨グレード C1 保存期 CKD における腎性貧血に対し、長時間作用型 ESA を用いた治療を考慮してもよい。

8 CKD と MBD

CQ 1 CKD において、血清リン値を基準値内に保つことは推奨されるか？

推奨グレード C1 血清リン値が高値であるほど CKD の生命予後、腎機能予後は不良であるため、CKD ステージにかかわらず各施設の基準値内に保つことを推奨する。ただし、その具体的な介入方法および到達目標に関しては更なる検討が必要である。

CQ 2 PTH 値は CKD の生命予後に影響を及ぼすか？

● PTH 値が CKD の生命予後に影響を及ぼすかは明らかではない。

CQ 3 CKD における血管石灰化は CVD 発症のリスクを増加させるか？

● CKD における血管石灰化が CVD 発症のリスクを増加させる可能性がある。

CQ 4 ビタミン D 製剤は CKD に推奨されるか？

推奨グレード C1 活性型ビタミン D 製剤が CKD の進展を抑制するかは明らかではないが、生命予後を改善する可能性があるため使用を考慮してもよい。

9 糖尿病性腎症

CQ 1 アルブミン尿測定, eGFR は糖尿病性腎症の早期診断に有用か？

- 早期糖尿病性腎症の診断に, アルブミン尿の測定は必須である。
- 早期糖尿病性腎症の診断に, eGFR は有用でない。

CQ 2 糖尿病性腎症の発症・進展を抑制するために厳格な血糖コントロールは推奨されるか？

推奨グレード B 早期腎症の発症・進展を抑制するために厳格な血糖コントロールを推奨する。

推奨グレード B 早期腎症では HbA1c の目標値を 7.0% 未満とする。顕性腎症以降では, 腎症進展に対する厳格な血糖コントロールの効果は明らかではない。

CQ 3 糖尿病性腎症の CVD 合併を抑制するために厳格な血糖コントロールは推奨されるか？

推奨グレード C1 血糖コントロールは糖尿病性腎症患者の CVD を抑制する可能性があるため推奨する。ただし, 低血糖を避け, 個々の患者のリスクに応じた血糖コントロールに努めることが重要である。

CQ 4 糖尿病性腎症および糖尿病合併 CKD における血糖コントロールの第一選択薬は何が推奨されるか？

- 糖尿病性腎症の発症・進展における糖尿病治療薬間の優劣は明らかではない。早期腎症では個々の病態に応じた糖尿病治療薬を選択し, 顕性腎症後期以降では, 腎機能に応じた糖尿病治療薬を選択する必要がある。
- 糖尿病合併 CKD では, 腎機能に応じた糖尿病治療薬を選択する必要がある。

CQ 5 高血圧を伴う糖尿病性腎症に食塩摂取制限は推奨されるか？

推奨グレード B 高血圧を伴う糖尿病性腎症の血圧を下げるため, 食塩摂取制限を推奨する。

推奨グレード B 高血圧を伴う糖尿病性腎症には, 6 g/日未満の食塩摂取制限を推奨する。

推奨グレード C2 高血圧を伴う糖尿病性腎症には, 3 g/日未満の食塩摂取制限は推奨しない。

CQ 6 糖尿病性腎症における高血圧治療の第一選択薬として RA 系阻害薬は推奨されるか？

推奨グレード A 糖尿病性腎症の進行を抑制するため, RA 系阻害薬を第一選択薬として推奨する。

CQ 7 降圧療法は糖尿病性腎症の CVD 合併を抑制するために推奨されるか？

推奨グレード B 糖尿病性腎症の CVD 合併を抑制するため, 降圧療法を推奨する。

CQ 8 RA 系阻害薬は正常血圧の糖尿病性腎症に推奨されるか？

推奨グレード B RA 系阻害薬は, 正常血圧の糖尿病性腎症の進展を抑制するので, 正常血圧であっても使用することを推奨する。(保険適用外)

CQ 9 たんぱく質摂取制限は糖尿病性腎症を抑制するために推奨されるか？

推奨グレード C1 たんぱく質摂取制限は、糖尿病性腎症の進展を抑制するというエビデンスは十分ではないが、一定の腎症抑制効果が期待できる可能性があるため推奨する。ただし、たんぱく質の制限量は個々の病態、リスク、アドヒアランスなどを総合的に判断して設定されるべきである。

CQ 10 多角的強化療法は糖尿病性腎症の発症・進展を抑制するために推奨されるか？

推奨グレード B 早期腎症の発症・進展を抑制するため、血糖・血圧・脂質コントロールを含む、多角的強化療法を推奨する。多角的強化療法が顕性腎症以降の糖尿病性腎症の進展を抑制するかどうかは明らかではない。

CQ 11 多角的強化療法は糖尿病性腎症の CVD 合併を抑制するため推奨されるか？

推奨グレード B 糖尿病性腎症の CVD 合併を抑制するため、血糖・血圧・脂質コントロールを含む、多角的強化療法を推奨する。

10 IgA 腎症**IgA 腎症の予後****1. 自然経過と長期予後**

- IgA 腎症では 10 年後に 15～20%、約 20 年後に約 40%が末期腎不全に進行する。

2. 腎予後に関与する因子

- IgA 腎症の腎機能予後に深く関与する因子は、初診時の腎機能、初診時および経過観察中の 1 g/日以上 of 蛋白尿、高血圧、および高度の糸球体硬化と尿細管間質障害の有無である。

3. 長期予後の予測

- 日本人の IgA 腎症の腎機能予後予測モデルが作成されている。その有用性については今後検証する必要がある。蛋白尿 0.5 g/日以下で、正常腎機能、正常血圧の軽症例のなかにも、腎機能の悪化を示す症例が含まれている。

IgA 腎症の治療**治療総論：成人 IgA 腎症の腎機能障害の進行抑制を目的とした治療介入の適応**

- わが国における成人 IgA 腎症に対する主要な治療介入は、RA 系阻害薬、副腎皮質ステロイド薬、口蓋扁桃摘出術(+ステロイドパルス併用療法)、免疫抑制薬、抗血小板薬、n-3 系脂肪酸(魚油)である。
- 腎機能障害の進行抑制を目的とした成人 IgA 腎症に対する治療介入の適応は、腎機能と尿蛋白に加えて、年齢や腎病理組織所見なども含めて判断する。
- 必要に応じて血圧管理、減塩、脂質管理、血糖管理、体重管理、禁煙などを行う。

CQ 1 抗血小板薬と抗凝固薬は IgA 腎症に推奨されるか？

推奨グレード C1 シピリダモールは、尿蛋白の減少効果および腎機能障害の進行抑制効果を有し

ている可能性が報告されており、治療選択肢として検討してもよい。

推奨グレードC1 塩酸ジラゼプは、尿蛋白の減少効果を有している可能性が報告されており、治療選択肢として検討してもよい。

CQ 2 RA系阻害薬はIgA腎症に推奨されるか？

推奨グレードA RA系阻害薬は、尿蛋白1.0g/日以上かつCKD G1～G3b区分のIgA腎症の腎機能障害の進行を抑制するため、その使用を推奨する。

推奨グレードC1 RA系阻害薬は、尿蛋白0.5～1.0g/日のIgA腎症の尿蛋白を減少させる可能性があり、治療選択肢として検討してもよい。

CQ 3 副腎皮質ステロイド薬はIgA腎症に推奨されるか？

推奨グレードB 尿蛋白1.0g/日以上かつCKD G1～G2区分のIgA腎症の腎機能障害の進行を抑制するため、短期間高用量経口副腎皮質ステロイド薬療法(プレドニゾロン0.8～1.0mg/kgを約2カ月、その後漸減して約6カ月間投与)を、推奨する。

推奨グレードB 尿蛋白1.0g/日以上かつCKD G1～G2区分のIgA腎症の腎機能障害の進行を抑制するため、ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン1g3日間を隔日で3回+プレドニゾロン0.5mg/kg隔日を6カ月間投与)を推奨する。

推奨グレードC1 副腎皮質ステロイド薬療法は、尿蛋白1g/日未満かつCKD G1～G2区分のIgA腎症の尿蛋白を減少させる可能性があり、治療選択肢として検討してもよい。

CQ 4 口蓋扁桃摘出はIgA腎症に推奨されるか？

推奨グレードC1 口蓋扁桃摘出術+ステロイドパルス併用療法は、IgA腎症の腎機能障害の進行を抑制する可能性があり、治療選択肢として検討してもよい。(保険適用外)

CQ 5 免疫抑制薬はIgA腎症に推奨されるか？

推奨グレードC1 シクロホスファミド、アザチオプリン、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、ミゾリビンは、IgA腎症の腎予後を改善する可能性があり、治療選択肢として検討してもよい。(保険適用外)

11 ネフローゼ症候群

CQ 1 膜性腎症患者の原因検索のためにがんスクリーニングは必要か？

- 日本人の膜性腎症患者における悪性腫瘍の合併頻度は欧米人に比較して低い。
- 原因検索としてのがんスクリーニングの必要性は、個々の症例で検討されるべきである。

CQ 2 特発性膜性腎症の寛解導入に副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミドの併用は推奨されるか？

推奨グレードB 副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミドの併用療法は、ステロイド抵抗性の難治性ネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症の寛解導入に有効なため、推奨する。

CQ 3 特発性膜性腎症患者の血栓予防にワルファリン療法は推奨されるか？

推奨グレードC1 ネフローゼ症候群が持続する特発性膜性腎症に合併する血栓症の予防のため、

ワルファリン療法を推奨する。

CQ 4 特発性膜性腎症患者の脂質異常症の治療にスタチン投与は推奨されるか？

推奨グレード B 特発性膜性腎症患者の脂質異常症の治療に、スタチン投与を推奨する。

CQ 5 高血圧を伴う特発性膜性腎症に RA 系阻害薬は推奨されるか？

推奨グレード B 高血圧を伴う特発性膜性腎症の蛋白尿を減少させるため、RA 系阻害薬を推奨する。

CQ 6 巣状分節性糸球体硬化症の寛解導入に副腎皮質ステロイド薬単独療法は推奨されるか？

推奨グレード B 巣状分節性糸球体硬化症の初回の寛解導入には、副腎皮質ステロイド薬単独療法を推奨する。

推奨グレード B 巣状分節性糸球体硬化症の副腎皮質ステロイド薬抵抗例には、シクロスポリンと少量副腎皮質ステロイド薬の併用療法を推奨する。

CQ 7 巣状分節性糸球体硬化症の尿蛋白減少に LDL アフェレーシスは推奨されるか？

推奨グレード C1 LDL アフェレーシスは高 LDL コレステロール血症を伴うステロイド抵抗性の巣状分節性糸球体硬化症の尿蛋白減少に有効である可能性があり、適用を考慮してもよい。

12 多発性嚢胞腎

CQ 1 降圧療法は高血圧を伴う ADPKD の腎機能障害進行を抑制するため推奨されるか？

推奨グレード C1 降圧療法が高血圧を伴う ADPKD の腎機能障害進行を抑制する可能性がある。

CQ 2 ADPKD に対する脳動脈瘤スクリーニングは推奨されるか？

推奨グレード B ADPKD では脳動脈瘤の罹病率が高く、破裂の危険性も高いため、脳動脈瘤のスクリーニングを推奨する。

CQ 3 ニューキノロン系抗菌薬は ADPKD の嚢胞感染治療に推奨されるか？

推奨グレード C1 ニューキノロン系抗菌薬は ADPKD の嚢胞感染治療に有効である可能性があり、推奨する。

CQ 4 腎容積ならびにその増大速度は ADPKD の腎機能予後を反映するか？

● 腎容積ならびにその増大速度は ADPKD の腎機能予後を反映する。

13 RPGN (急速進行性糸球体腎炎症候群)

CQ 1 急速進行性糸球体腎炎の初期治療として副腎皮質ステロイド薬は推奨されるか？

推奨グレード A ANCA 陽性 RPGN に対する初期治療として、中等量以上の経口または静注副腎皮質ステロイド薬を推奨する。

推奨グレード B ANCA陽性 RPGN の重症度が高く早期の効果を得たい場合に、経口副腎皮質ステロイド薬とステロイドパルス療法の併用を推奨する。

推奨グレード B 抗 GBM 抗体型 RPGN に対するステロイドパルス療法または大量の経口副腎皮質ステロイド薬療法は、他の免疫抑制療法や血漿交換と組み合わせることにより、腎機能予後および生命予後を改善する可能性があり推奨する。

CQ 2 RPGN に免疫抑制薬は推奨されるか？

推奨グレード A ANCA陽性 RPGN の進行を抑制するため、免疫抑制薬を推奨する。

推奨グレード B 抗 GBM 抗体型 RPGN の腎機能および生命予後改善に有効である可能性があるため、経口副腎皮質ステロイド薬のみでは効果が不十分、ないしは副腎皮質ステロイド薬投与量の漸減困難な症例では、免疫抑制薬を推奨する。

CQ 3 RPGN に血漿交換療法は推奨されるか？

推奨グレード C1 重篤な腎障害や肺泡出血などを合併した ANCA 陽性 RPGN では、腎機能および生命予後を改善する可能性があるため、血漿交換療法を推奨する。

推奨グレード B 抗 GBM 抗体型 RPGN では、腎機能および生命予後を改善するため、血漿交換療法を推奨する。

CQ 4 RPGN の寛解維持に副腎皮質ステロイド薬療法は推奨されるか？

推奨グレード B 副腎皮質ステロイド薬療法は、RPGN の寛解維持に有効であるため推奨する。

14 CKD と脂質異常症

CQ 1 CKD において安全に使用できる脂質低下薬として、何が推奨されるか？

推奨グレード A スタチン単独、あるいはスタチン・エゼチミブ併用は CKD において安全に使用できるため推奨する。

推奨グレード D 副作用を避けるため、腎排泄性のフィブラート系薬は CKD G4 区分以降での使用は推奨しない。

CQ 2 脂質低下療法は CKD の CVD 発症を抑制するため推奨されるか？

推奨グレード B CKD の CVD 発症を抑制するため脂質低下療法を推奨する。

推奨グレード C1 CKD における脂質管理目標として、冠動脈疾患の一次予防で LDL-C 120 mg/dL 未満または non-HDL-C 150 mg/dL 未満、二次予防で LDL-C 100 mg/dL 未満または non-HDL-C 130 mg/dL 未満を推奨する。

CQ 3 スタチンによる脂質低下療法は CKD の進行を抑制するために推奨されるか？

推奨グレード B スタチンによる脂質低下療法は、CKD の蛋白尿を減少させるため推奨する。

推奨グレード C1 スタチンによる脂質低下療法は、CKD の腎機能障害の進行を抑制するため推奨する。

15 CKD と肥満・メタボリックシンドローム

CQ 1 メタボリックシンドロームは CKD の危険因子か？

- メタボリックシンドロームは、腎機能低下とアルブミン尿の危険因子である(閉経前女性と CKD ステージ G4, G5 を除く)。
- 2 型糖尿病では、メタボリックシンドロームが改善した群で、腎機能が保持され、アルブミン尿が減少している。

CQ 2 メタボリックシンドロームを伴う CKD に摂取エネルギー量の制限は推奨されるか？

推奨グレード C1 メタボリックシンドロームを伴う CKD (閉経前女性と CKD ステージ G4, G5 を除く) では、摂取エネルギー量の制限による体重減少、内臓脂肪組織の減少が腎機能低下の進行を抑制する可能性があり、推奨する。

CQ 3 CKD におけるメタボリックシンドロームへの治療介入は、生命予後を改善するため推奨されるか？

推奨グレード C1 ステージ G1~G3b の CKD における肥満・メタボリックシンドロームへの治療介入は、生命予後を改善する可能性があるため推奨する。

- ステージ G4~G5 の CKD において、肥満およびメタボリックシンドローム (内臓脂肪組織の蓄積を含む) と生命予後との関連は明らかではない。

16 小児 CKD の診断

小児 CKD の原因疾患・疫学

- 小児 CKD の頻度は成人と比較して少ないが、成長や発達、学校生活など多くの小児特有の問題を伴う重要な病態である。
- 小児 CKD の重症度と尿蛋白量との関連は十分に検討されていないため、ステージの記載には CKD の旧分類を用いる。
- CKD ステージ 2 以上の原疾患として、先天性腎尿路奇形 (CAKUT) および遺伝性腎疾患の占める割合が高い。

CQ 1 小児 CKD の診断基準とステージ分類は成人と異なるか？

- 小児 CKD の診断基準・ステージ分類は成人と基本的に同様であるが、成人で考慮される尿蛋白量は現時点では評価項目としていない。

CQ 2 学校検尿は小児 CKD 患者の予後改善に貢献するか？

- 学校検尿は小児 CKD 患者の早期発見に貢献しており、特に慢性糸球体腎炎の予後改善に有用である。

CQ 3 血尿は小児 CKD の診断に有用か？

- 小児 CKD において、血尿は腎疾患が存在する可能性を示唆する所見の一つであり、特に肉眼的血尿は予後不良な疾患の存在を示唆する重要な所見である。

CQ 4 腎生検は小児 CKD の診断と治療に有用か？

- 腎生検は小児 CKD の重症度診断や治療方針の決定に有用である。
- 尿蛋白/Cr 比 0.5 g/g Cr 以上を呈する症例は腎生検の適応がある。
- 持続性血尿と蛋白尿 (尿蛋白/Cr 比 0.2 g/g Cr 以上) が 3 カ月以上持続する症例は腎生検の適応である。

CQ 5 画像検査は小児 CKD の診断と治療に有用か？

- 小児 CKD, 特に先天性腎尿路奇形 (CAKUT) の診断と治療方針決定に画像検査は有用である可能性がある。

CQ 6 分腎機能検査は小児 CKD の診断と治療に有用か？

- 小児 CKD において分腎機能検査^{99m}Tc-MAG3 は, CAKUT, 特に閉塞性尿路疾患の診断, 手術適応決定に有用である。

CQ 7 小児 CKD は末期腎不全の危険因子となるか？

- 小児における GFR の低下は末期腎不全の危険因子となる。
- GFR 低下は尿中蛋白排泄量, 高血圧と関連があるため, 小児 CKD でもそれらに対する積極的な治療介入が必要である。

CQ 8 小児 CKD は CVD の危険因子となるか？

- 小児における GFR の低下は CVD の危険因子となる。
- 小児 CKD における血圧管理は, CVD リスク低減のため重要である。

CQ 9 小児 CKD は成長障害の危険因子となるか？

- 小児における GFR の低下は成長障害の危険因子となる。
- 小児 CKD は成長ホルモン療法の良い適応である。
- 成長障害の合併リスクを軽減するには, 栄養を適切に管理することが重要である。

17 小児 CKD の治療**CQ 1 運動制限は小児 CKD の腎機能障害の進行を抑制するため推奨されるか？**

推奨グレード C2 運動制限が小児 CKD 患者の腎機能障害の進行を抑制するか明らかではないため, 推奨しない。

CQ 2 たんぱく質摂取制限は小児 CKD の腎機能障害の進行を抑制するため推奨されるか？

推奨グレード C2 小児 CKD ではたんぱく質摂取制限による腎機能障害進行の抑制効果は明らかではなく, 推奨しない。

CQ 3 食塩摂取制限は小児 CKD の腎機能障害の進行を抑制するため推奨されるか？

推奨グレード C1 高血圧を伴う小児 CKD では, 食塩摂取制限は降圧に有効であり, 腎機能障害の進行を抑制する可能性があるため検討してもよい。

推奨グレード D 多尿，塩類喪失傾向を示す先天性腎尿路奇形による小児 CKD では，食塩摂取制限はすべきではない。

CQ 4 予防接種は小児 CKD に推奨されるか？

推奨グレード C1 小児 CKD は感染症に罹患しやすく重症化も懸念されるため，積極的に予防接種を行うことを推奨する。

CQ 5 降圧薬療法は小児 CKD の腎機能障害の進行を抑制するため，推奨されるか？

推奨グレード B 高血圧を伴うステージ 2～4 の小児 CKD では，腎機能障害の進行を抑制するため，降圧薬療法を推奨する。

推奨グレード C1 蛋白尿を有する小児 CKD に対する降圧薬としては，RA 系阻害薬を第一選択薬として考慮してもよい。

推奨グレード C1 血圧管理目標値は，米国 Task Force による 50 パーセンタイル身長小児の性別・年齢別血圧の 90 パーセンタイル以下を推奨する。

CQ 6 RA 系阻害薬投与は小児 CKD の腎機能障害の進行を抑制するか？

推奨グレード B 高血圧または蛋白尿を有する小児 CKD において，ACE 阻害薬投与は腎機能障害の進行を抑制するため推奨する。（保険適用外）

推奨グレード C1 高血圧または蛋白尿を有する小児 CKD において，ARB 投与は腎機能障害の進行を抑制する可能性があり検討してもよい。（保険適用外）

推奨グレード C2 高血圧または蛋白尿を有する小児 CKD において，ACE 阻害薬と ARB の併用療法は腎機能障害の進行を抑制するか明らかではないため，推奨しない。

CQ 7 小児 CKD-MBD の管理は成長と生命予後を改善するため推奨されるか？

推奨グレード B CKD-MBD を適切に管理することは成長障害の予防に有用である。また CVD 合併予防の点でも有用であり，生命予後を改善することが期待されるため推奨する。

推奨グレード C1 血清 Ca，P の管理目標はすべての CKD ステージで年齢相当の正常範囲内とするよう推奨する。

推奨グレード C1 血清 Ca×P 積の管理目標は CKD ステージ 3～5 において 12 歳未満は 65 mg²/dL²未満，12 歳以上は 55 mg²/dL²未満とするよう推奨する。

推奨グレード C1 血清 intact PTH 値の管理目標は，CKD ステージ 2，3 までは正常範囲内，ステージ 4 は 100 pg/mL 以下，ステージ 5，5D では 100～300 pg/mL にするよう推奨する。

CQ 8 貧血の治療で Hb 値 11 g/dL 以上の維持は小児 CKD の生命予後を改善するため推奨されるか？

推奨グレード C1 CKD の生命予後が改善されるため，Hb 値 11 g/dL 以上を維持することを推奨する。なお上限は規定されていない。

CQ 9 成長障害に対する遺伝子組み替えヒト成長ホルモン (rHuGH) による治療は小児 CKD に推奨されるか？

推奨グレード B 低身長を伴う CKD ステージ 3～5 で，骨端線閉鎖のない小児 CKD 患者に対し，rHuGH による治療を推奨する。

CQ 10 小児CKDの腎機能障害の進行を抑制するため、尿路系異常の管理が推奨されるか？

推奨グレードC1 小児CKDにおいて、腎機能障害の進行を抑制する可能性があるため、尿路系異常の適切な評価と泌尿器科的介入を行うことを検討する。

CQ 11 小児CKDに対する腎代替療法の第一選択は何か？

推奨グレードC1 腎移植は小児CKDの生命予後を改善するため、腎代替療法の第一選択として推奨する。

推奨グレードB 小児CKDでは、腎移植までの待機期間中の腎代替療法として、腹膜透析を推奨する。

18 透析治療—導入まで

CQ 1 透析導入を遅延するために、どの時期に専門医に紹介することが推奨されるか？

推奨グレードC1 CKDステージG3区分以降(遅くともステージG4)においては、専門医が診療することで、腎機能低下速度が緩やかになり、透析導入すべき時期を遅延できる可能性があるため、腎臓専門医への紹介を推奨する。

CQ 2 CKDにおいて、生命予後に影響する透析導入の基準は何か？

●尿毒症症状の出現のないeGFR 8~14 mL/分/1.73 m²程度での早期導入は、透析導入後の予後改善に寄与しない。一方で、症状がなくともeGFR 2 mL/分/1.73 m²までに導入しないと生命予後が悪化する可能性がある。

CQ 3 透析導入後の生命予後を改善するために、推奨されるバスキュラーアクセス作製時期はいつか？

推奨グレードC2 中心静脈カテーテル(CVC)による透析導入は生命予後を悪化させる可能性があり、CVCによる透析導入を避けることが望ましい。

推奨グレードC1 CVCによる透析導入を避けるため、初回穿刺の30日以上前、少なくとも14日以上前に動静脈瘻または動静脈グラフトによるバスキュラーアクセスを作製することを推奨する。

19 腎移植

CQ 1 透析導入前の腎移植(先行的腎移植)は生命予後を改善するため推奨されるか？

推奨グレードC1 透析導入前の腎移植(先行的腎移植)は透析療法を経てからの腎移植に比べ生命予後を改善する可能性があるため推奨する。

CQ 2 腎移植患者の生命予後および移植腎機能予後を改善するため、どのような移植前CKD管理が推奨されるか？

推奨グレードC1 腎移植患者の生命予後および腎機能予後の改善には、移植前からの十分なCKDおよびその合併症(腎性貧血、CKD-MBD、CVD・メタボリックシンドローム、感染症など)の管理・予防を推奨する。

CQ 3 生体腎ドナーの術後腎機能予後および生命予後を悪化させないためにはどのような CKD 管理が推奨されるか？

推奨グレード C1 生体腎ドナーにおいては、腎提供前に十分な腎機能の評価や腎機能低下要因の除外、あるいは治療を行うことを推奨する。

推奨グレード C1 腎提供後の生体腎ドナーにおいては、高血圧、アルブミン尿・血尿の発症や CVD の新たな出現などに注意して、CKD としての長期的な管理を推奨する。

20 高齢者 CKD

CQ 1 顕微鏡的血尿を伴う高齢者に尿路系悪性腫瘍のスクリーニングは推奨されるか？

● 顕微鏡的血尿を伴う高齢者では尿路系悪性腫瘍の頻度が高く、スクリーニング検査(腹部超音波、尿細胞診、膀胱鏡など)を推奨する。

CQ 2 高齢者 CKD の原因検索に腎生検は推奨されるか？

● 高齢者の腎生検を禁忌とする根拠はないが、腎機能予後と生命予後とを考慮し、その実施の判断には慎重を期する。

CQ 3 禁煙は高齢者 CKD の腎機能障害進行を抑制するため推奨されるか？

推奨グレード B 禁煙は高齢者 CKD の腎機能障害進行を抑制する可能性があり、推奨する。

CQ 4 高齢者 CKD にワクチン接種は推奨されるか？

推奨グレード C1 高齢者 CKD では免疫能の低下から易感染性および感染症の重症化の可能性が高く、ワクチン接種(肺炎球菌・インフルエンザ)を推奨する。

CQ 5 たんぱく質摂取制限は高齢者 CKD の腎機能障害進行を抑制するため、推奨されるか？

推奨グレード C1 高齢者 CKD においても、たんぱく質摂取制限は腎機能障害進行を抑制する可能性があり、推奨する。末期腎不全に進行するリスクが高く、十分なエネルギーが摂取されている高齢者 CKD へのたんぱく質摂取制限の目安として、0.8 g/kg・標準体重/日を指導する。

CQ 6 食塩摂取制限は高齢者 CKD の腎機能障害進行を抑制するため推奨されるか？

推奨グレード C1 高血圧を合併する高齢者 CKD においても食塩摂取制限は降圧に有効であり、推奨する。制限の目安としては、3 g/日以上 6 g/日未満を指導する。

CQ 7 降圧薬療法は高血圧を伴う高齢者 CKD の腎機能障害進行を抑制するため、推奨されるか？

推奨グレード B 降圧薬療法は、高血圧を伴う高齢者 CKD の腎機能障害進行および CVD 合併を抑制するため、推奨する。

推奨グレード C1 高血圧を伴う高齢者の糖尿病非合併 CKD には、140/90 mmHg 未満を目指して緩徐に降圧することを推奨する。

推奨グレード C1 高血圧を伴う高齢者の糖尿病非合併 CKD で A2、A3 区分には、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しながら、さらに130/80 mmHg未満を目指して緩徐に降圧することを推奨する。ただし過剰な降圧は生命予後を悪化させるため、避けるべきである。

推奨グレードC1 高血圧を伴う高齢者の糖尿病合併CKDには、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しながら、130/80 mmHg未満を目指して緩徐に降圧することを推奨する。

推奨グレードC1 高血圧を伴う高齢者CKDに対する降圧薬としては、Ca拮抗薬、利尿薬、もしくはRA系阻害薬の単剤療法を推奨する。降圧不十分な場合には、これらの併用療法を行う。

CQ 8 高齢者CKDのヘモグロビン目標値は11~13 mg/dLが推奨されるか？

推奨グレードC1 高齢者CKDにおいては、Hb値が10 g/dL未満でESAによる貧血治療を開始するよう推奨する。

推奨グレードD CVDイベントを増加させる可能性があり、ESAによりHb値を13 g/dL以上に維持することは推奨しない。

高齢者CKDにおけるESA抵抗性貧血へのESA大量投与は避け、ESA抵抗性の原因検索を行うべきである。

CQ 9 糖尿病を伴う高齢者CKDの血糖管理目標値はHbA1c 6.9%未満が推奨されるか？

推奨グレードC1 糖尿病を伴う高齢者CKDに対する厳格な血糖コントロールの有効性は明らかではなく、血糖管理目標値はHbA1c 8.2%未満を目安とする。

糖尿病を伴う高齢者CKDは低血糖のハイリスク群であり、また低血糖症状に乏しいため、血糖コントロールには十分に注意する。

CQ 10 スタチン投与は脂質異常症を伴う高齢者CKDの腎機能障害進行を抑制するため、推奨されるか？

推奨グレードC1 スタチン投与は高齢者CKDの腎機能障害進行を抑制する可能性があり、またCVDの合併を抑制するため、推奨する。

推奨グレードC1 高齢者CKDの脂質管理目標値として、LDL-C 120 mg/dL未満またはnon-HDL-C 150 mg/dL未満を目安とする。

CQ 11 減量は肥満を伴う高齢者CKDの腎機能障害進行を抑制するため、推奨されるか？

推奨グレードC1 体重の適正化は肥満を伴う高齢者CKDの腎機能障害の進行抑制や運動能の改善をもたらす可能性があり、推奨する。

肥満を伴う高齢者CKDへの治療介入では、過剰な食事制限や無理な運動負荷に陥らないよう配慮すべきである。

CQ 12 ビスホスホネート製剤投与は高齢者CKDの骨粗鬆症治療に推奨されるか？

推奨グレードB ビスホスホネート製剤の投与は、高齢者CKDの骨折頻度を減少させるため、推奨する。ただし、わが国では高度腎障害例で禁忌もしくは慎重投与とされる薬剤があり、また顎骨壊死などの合併症には十分に注意する。

CQ 13 高齢者の特発性ネフローゼ症候群に副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用は推奨されるか？

推奨グレード B 副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用療法は、ステロイド抵抗性のネフローゼ症候群を呈する高齢者の特発性膜性腎症の寛解導入に有効なため、推奨する。

推奨グレード C1 副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用療法は、ステロイド抵抗性のネフローゼ症候群を呈する高齢者の巣状分節性糸球体硬化症の寛解導入に有効なため、推奨する。

高齢者ネフローゼ症候群では、易感染性や合併症、生命予後などを勘案して副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用療法を避け、RA 系阻害薬や利尿薬投与などの保存的治療を選択する場合もある。

CQ 14 副腎皮質ステロイド薬療法は高齢者 IgA 腎症の腎機能障害進行を抑制するため、推奨されるか？

推奨グレード C1 副腎皮質ステロイド薬療法は、高齢者 IgA 腎症の腎機能障害の進行を抑制する可能性があり、考慮してもよい。

高齢者 IgA 腎症では、症例によって合併症や生命予後を勘案して副腎皮質ステロイド薬投与を避け、RA 系阻害薬や抗血小板薬などによる保存的治療を選択する場合もある。

CQ 15 高齢者 CKD において、標準的導入基準に沿った透析導入が推奨されるか？

推奨グレード C1 高齢者 CKD において早期透析導入の有用性は明らかではなく、標準的導入基準に沿った透析導入を推奨する。

高齢者 CKD では、合併症や QOL などを勘案し、症例によっては早期透析導入を考慮する場合もある。

CQ 16 高齢者 CKD の末期腎不全治療に腎移植は推奨されるか？

推奨グレード B 高齢者 CKD の末期腎不全治療として、腎移植は生着率が若年者と同等であり、また生命予後を改善する可能性があることから、推奨する。

CQ 17 高齢者から提供された移植腎の機能予後は不良か？

- 高齢ドナーからの移植は、若年ドナーと比較して、レシピエントの移植後成績(移植腎生着率、生命予後)を悪化させる可能性があるが、ドナー不足という背景からも除外されるものではない。

CQ 18 高齢者 CKD にヨード造影剤使用は推奨されるか？

- 高齢者 CKD では造影剤腎症の頻度が高いため、ヨード造影剤の使用にあたっては慎重に適応を判断する。
- 造影検査の必要性が危険性を上回ると判断される高齢者 CKD には、造影剤腎症についての適切な説明の後、造影剤使用量を最小限とし、造影前後に補液を行うなどの十分な予防策を講ずる。

CQ 19 COX-2 選択性 NSAIDs 投与は、高齢者 CKD の消炎・鎮痛に推奨されるか？

推奨グレード C2 高齢者 CKD において、COX-2 選択性 NSAIDs は非選択性 NSAIDs と同等に腎機能障害を進行させるため、すべての NSAIDs の使用は必要最小限とする。

21 CKD における薬物投与

CQ 1 造影剤は CKD の進展に影響を及ぼすか？

- 造影剤は造影剤腎症の発症を介して、CKD の進展に影響を及ぼす。
- CKD ステージ G3b 以降 (GFR 45 mL/分/1.73 m²未満) では、造影 CT により造影剤腎症を発症するリスクが高い。
- CKD ステージ G3a 以降 (GFR 60 mL/分/1.73 m²未満) では、冠動脈造影により造影剤腎症を発症するリスクが高い。

CQ 2 輸液療法は造影剤による腎障害を抑制するため、推奨されるか？

推奨グレード A 生理食塩水の経静脈投与は造影剤腎症の発症を予防するため、造影前後の生理食塩水投与を推奨する。

推奨グレード C1 重炭酸ナトリウム (重曹) 液の経静脈投与は、造影剤腎症の発症を予防し、特に短時間輸液療法においては生理食塩水よりも優れている可能性があるため、推奨する。

CQ 3 血液浄化療法は造影剤腎症を抑制するため、推奨されるか？

推奨グレード D 造影剤腎症発症の予防効果を認めないため、造影剤使用後の血液浄化療法は推奨しない。

CQ 4 NSAIDs は CKD の進展に影響を及ぼすか？

- CKD においては、いずれの NSAIDs も腎機能を悪化させる危険性がある。ただし、NSAIDs による腎機能の悪化が長期的な CKD の進展に影響を及ぼすかは、明らかではない。

CQ 5 球形吸着炭[®] は CKD の進展を抑制するため、推奨されるか？

推奨グレード C1 球形吸着炭[®] (AST-120) は腎機能の指標を一部改善させ、CKD の進行を抑制させる可能性があるため、使用を考慮してもよい。

CQ 6 CKD ではガドリニウム含有 MRI 造影剤による腎性全身性線維症のリスクが増加するか？

- CKD ステージの進行に伴い、ガドリニウム含有 MRI 造影剤による腎性全身性線維症のリスクが増加する。
- CKD ステージ G4, G5 および透析導入されている末期腎不全 (CKD ステージ G5D) では、ガドリニウムによる腎性全身性線維症のリスクが高い。
- CKD ステージ G3a, b でもガドリニウムによる腎性全身性線維症の発症例があり、ガドリニウム造影剤の使用の可否については、その必要性と危険性を考慮して決定すべきである。
- CKD ステージ G1 および G2 とガドリニウムによる腎性全身性線維症の発症との関連性は、明らかではない。

CQ 1 CKD は末期腎不全の危険因子か？

- GFR の低下(40~69 歳で 50 mL/分/1.73 m²未満, 70~79 歳で 40 mL/分/1.73 m²未満)と蛋白尿およびアルブミン尿は, 末期腎不全の危険因子である。

背景・目的

CKD はその早期から CVD の危険因子となることが明らかとなり, CKD が広く認知されるようになった。CKD が末期腎不全の発症に与える影響について検討した。

解説

CKD は 2002 年に発表された NKF の K/DOQI 診療ガイドラインの一つである Chronic Kidney Disease : Evaluation, Classification, and Stratification において定義され, ①腎障害を示唆する所見(検尿異常, 画像異常, 血液異常, 病理所見など)の存在, ②GFR 60 mL/分/1.73 m²未満, のいずれかまたは両方が 3 カ月以上持続することにより診断され, GFR のレベルによって CKD ステージ 1~5 に分類された。2011 年には, 新たな KDIGO の CKD 重症度分類(xiii 頁を参照)が発表された(CQ3 参照)。CKD ステージ 3~5(新分類ではステージ G3b~5)が末期腎不全の危険因子であることは, 多数の臨床研究によって明らかとされている^{1~11)}。

末期腎不全の危険因子となる腎機能障害の程度については, まだ十分な検討が行われていない。10 年間で 2 回健診を受診した日本人のデータを用いたシミュレーション解析によれば, eGFR が 40~69 歳で 50 mL/分/1.73 m²未満, 70~79 歳で 40 mL/分/1.73 m²未満の場合に, 高度の腎機能障害まで進行する可

能性がある⁹⁾。

蛋白尿およびアルブミン尿が腎機能低下や末期腎不全の危険因子であることは多くの研究で示されており, その排泄量が増すごとにリスクが高くなる^{12~16)}。さらに 11 件の観察研究のメタ解析では, 1,860 例の非糖尿病性腎症の降圧療法において, 治療前の蛋白尿が血清 Cr の 2 倍化, または末期腎不全の複合エンドポイントの強力な予測因子となり, 治療後の蛋白尿が多いほど, 血清 Cr の 2 倍化または末期腎不全のリスクが増加した¹⁷⁾。以上より, 蛋白尿およびアルブミン尿も一般住民や治療前および治療中の CKD 患者の腎機能低下や末期腎不全の危険因子であると考えられる。なお RA 系阻害薬による蛋白尿およびアルブミン尿の減少は, 腎機能障害の進行を抑制する可能性が示されている^{a)}。

文献検索

検索は PubMed(キーワード: CKD, risk, prognosis, chronic renal failure, chronic kidney failure, end stage renal failure, ESRD, end stage kidney disease, ESKD, physiopathology, dysfunction, prognosis)で, 2008 年 9 月~2011 年 7 月の期間で検索した。2008 年 9 月以前の文献に関しては CKD 診療ガイドライン 2009 から引用した。

参考にした二次資料

- a. Levey AS, Cattran D, Friedman A, Miller WG, Sedor J, Tuttle K, Kasiske B, Hostetter T. Proteinuria as a surrogate out-

come in CKD : report of a scientific workshop sponsored by the national kidney foundation and the US food and drug administration. Am J Kidney Dis 2009 ; 54 : 205-26.

参考文献

1. Drey N, et al. Am J Kidney Dis 2003 ; 42 : 677-84.(レベル 4)
2. Keith DS, et al. Arch Intern Med 2004 ; 164 : 659-63.(レベル 4)
3. Patel UD, et al. Am J Kidney Dis 2005 ; 46 : 406-14.(レベル 4)
4. Evans M, et al. Am J Kidney Dis 2005 ; 46 : 863-70.(レベル 4)
5. Eriksen BO, et al. Kidney Int 2006 ; 69 : 375-82.(レベル 4)
6. Kovesdy CP, et al. Adv Chronic Kidney Dis 2006 ; 13 : 183-8.(レベル 4)
7. Norris KC, et al. J Am Soc Nephrol 2006 ; 17 : 2928-36.(レベル 4)
8. Serrano A, et al. Adv Chronic Kidney Dis 2007 ; 14 : 105-12.(レベル 4)
9. Imai E, et al. Hypertens Res 2008 ; 31 : 433-41.(レベル 4)
10. Wu MJ, et al. J Chin Med Assoc 2010 ; 73 : 515-22.(レベル 4)
11. Levey AS, et al. Kidney Int 2011 ; 80 : 17-28.(レベル 4)
12. Iseki K, et al. Kidney Int 2003 ; 63 : 1468-74.(レベル 4)
13. Zhang Z, et al. J Am Soc Nephrol 2005 ; 16 : 1775-80.(レベル 4)
14. Peterson JC, et al. Ann Intern Med 1995 ; 123 : 754-62.(レベル 4)
15. Lea J, et al. Arch Intern Med 2005 ; 165 : 947-53.(レベル 4)
16. Halbesma N, et al. J Am Soc Nephrol 2006 ; 17 : 2582-90.(レベル 4)
17. Jafar TH, et al. Kidney Int 2001 ; 60 : 1131-40.(レベル 1)

CQ 2 CKD は CVD の危険因子か？

- 腎機能の低下は，CVD の危険因子である。
- 蛋白尿およびアルブミン尿は CVD の危険因子であり，排泄量が増すごとに CVD の発症リスクが増加する。

背景・目的

末期腎不全患者において CVD の発症リスクが高いことは以前から知られていた。2002 年に米国の NKF より K/DOQI ガイドラインが発表され，そのなかで CKD が CVD の危険因子であることが改めて示され，CKD への早期介入による CVD の発症予防の重要性が認識されるようになってきた。

解説

蛋白尿およびアルブミン尿を呈する患者で CVD，すなわち冠動脈疾患，脳血管疾患，末梢血管病，心不全などの頻度が高いことはかねてより認識されていた^{1,2)}。2002 年に米国の NKF より K/DOQI ガイドラインが発表され，CKD が CVD の危険因子であることが改めて示された^{a)}。続く 2003 年，American Heart Association(AHA)が循環器専門家の立場から Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease と題する Scientific

Statement を発表した³⁾。その後，心腎連関に対する関心が高まり，CKD の大多数が末期腎不全に至るまでに CVD の発症により死亡しており⁴⁾，また CKD は保存期の段階から CVD の危険因子となることが認識されるようになった⁵⁾。

K/DOQI ガイドライン^{a)}と AHA の Scientific Statement³⁾には，腎機能の低下が CVD ないしは全死亡の危険因子であると結論づけられている。K/DOQI ガイドライン^{a)}の時点では，GFR の低下の程度と CVD とに相関関係があるか否かは結論づけられないとされたが，その後の研究で関連が明らかとなった。すなわち，腎機能の低下は CVD の発症^{4~13)}，冠動脈疾患^{5,6,9)}，心筋梗塞^{7,8,10)}，心不全^{5,7~9)}，心房細動¹³⁾，脳血管障害^{5,14~16)}，入院^{5,14~16)}，CVD による死亡¹³⁾，および全死亡^{5,6,14)} のリスクを高め，このとき蛋白尿およびアルブミン尿を伴うとさらにリスクが上昇する¹⁸⁾。

なお，わが国における一般住民を対象とした複数の大規模疫学研究においても，CKD は脳血管障害を含む CVD の有意な危険因子であることが示され

ている^{6,14,18-21}。

■ 文献検索

検索はPubMed(キーワード:CVD, cardiovascular system, ischemia, stroke, heart failure, cardiac failure, heart, coronary, arrhythmias, cardiac ahythmias)で、2008年9月~2011年7月の期間で検索した。また適宜、ハンドサーチを行った。2008年9月以前の文献に関してはCKD診療ガイドライン2009から引用した。

■ 参考にした二次資料

- a. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39: S1-266.

■ 参考文献

1. Kannel WB, et al. Am Heart J 1984; 108: 1347-52.(レベル4)
2. Damsgaard EM, et al. BMJ 1990; 300: 297-300.(レベル4)
3. Sarnak MJ, et al. Circulation 2003; 108: 2154-269.(レベル1)

4. Keith DS, et al. Arch Intern Med 2004; 164: 659-63.(レベル4)
5. Go AS, et al. N Engl J Med 2004; 351: 1296-305.(レベル4)
6. Ninomiya T, et al. Kidney Int 2005; 68: 228-36.(レベル4)
7. Anavekar NS, et al. N Engl J Med 2004; 351: 1285-95.(レベル4)
8. Fox CS, et al. Circulation 2010; 121: 357-65.(レベル4)
9. Kottgen A, et al. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 1307-15.(レベル4)
10. Brugts JJ, et al. Arch Intern Med 2005; 165: 2659-65.(レベル4)
11. Nitsch D, et al. Am J Kidney Dis 2011; 57: 664-72.(レベル4)
12. Brown JH, et al. Nephrol Dial Transplant 1994; 9: 1136-42.(レベル4)
13. Horio T, et al. J Hypertens 2010; 28: 1738-44.(レベル4)
14. Nakayama M, et al. Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 1910-5.(レベル4)
15. Weiner DE, et al. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 960-6.(レベル4)
16. Ovbiagele B. J Neurol Sci 2011; 301: 46-50.(レベル4)
17. Drey N, et al. Am J Kidney Dis 2003; 42: 677-84.(レベル4)
18. Irie F, et al. Kidney Int 2006; 69: 1264-71.(レベル4)
19. Nakamura K, et al. Circ J 2006; 70: 954-9.(レベル4)
20. Ninomiya T, et al. Circulation 2008; 118: 2694-701.(レベル4)
21. Kokubo Y, et al. Stroke 2009; 40: 2674-9.(レベル4)

CQ 3

KDIGO の CKD 重症度分類(2011年版)は、 予後を反映するか？

- KDIGO の CKD 重症度分類(2011年版)は、CKD の進行、末期腎不全への進展、心血管死亡および全死亡と有意に相関し、CKD の予後を反映する。

背景・目的

2002年に初めてNKF-K/DOQIにより提唱されたCKDの分類は、2004、2009年の見直しを経て2011年に改定され、日本人用に改変されたものが発表されている^{a)}(xiii頁を参照)。定義そのものは2009年版より変更されておらず、その定義に従うと米国で人口の8.4%が、わが国では12.9%がCKDに該当することになり、CKDの定義の妥当性について再評価の必要性も指摘されている。今回、KDIGOのCKD重症度分類(2011年版)が腎機能予後や生命予後を反映しているかを検討した。

解説

複数のメタ解析によって、全年齢層でCKDステージ分類と生命予後の間に有意な相関が示されている^{1,2)}。特に新しいKDIGO重症度分類(2011年版)では、CKDステージ3をGFR 45 mL/分/1.73 m²を境に3aと3bに分割している。その根拠は、GFR 45 mL/分/1.73 m²未満ではCKDに関連するさまざまなリスク、すなわち全死亡、心血管死亡、末期腎不全への進行および急性腎障害の罹患率が急激に増加するためである¹⁾(表1)。わが国の報告でも、70歳より若い集団ではeGFRが50 mL/分/1.73 m²未満、

表1 CKD ステージと心血管死亡および末期腎不全のオッズ比 (一部改変)¹⁾

	心血管死亡					末期腎不全			
	ACR <10	ACR 10~29	ACR 30~299	ACR ≥300		ACR <10	ACR 10~29	ACR 30~299	ACR ≥300
eGFR ≥105	0.9	1.3	2.3	2.1	eGFR ≥105	Ref	Ref	7.8	18
eGFR 90~104	Ref	1.5	1.7	3.7	eGFR 90~104	Ref	Ref	11	20
eGFR 75~89	1.0	1.3	1.6	3.7	eGFR 75~89	Ref	Ref	3.8	48
eGFR 60~74	1.1	1.4	2.0	4.1	eGFR 60~74	Ref	Ref	7.4	67
eGFR 45~59	1.5	2.2	2.8	4.3	eGFR 45~59	5.2	22	40	147
eGFR 30~44	2.2	2.7	3.4	5.2	eGFR 30~44	56	74	294	763
eGFR 15~29	14	7.9	4.8	8.1	eGFR 15~29	433	1,044	1,056	2,286

ACR : 尿アルブミン/尿 Cr 比(mg/g Cr)

70~79歳の集団ではeGFRが40 mL/分/1.73 m²未満の場合、eGFRの低下率は有意に大きかった³⁾。また45歳以上でeGFRが50~59 mL/分/1.73 m²の場合、eGFRが60 mL/分/1.73 m²以上と比べて死亡率は変わらないという報告もある⁴⁾。以上より、本CQへの回答として、GFR 45 mL/分/1.73 m²未満をステージG3bとしてリスクを明確に示したCKDのKDIGO重症度分類(2011年版)は、CKD患者の腎機能予後および生命予後を反映するとした。CKD患者の専門医への紹介基準としては、日本腎臓学会慢性腎臓病対策委員会による検討の結果、eGFR 50 mL/分/1.73 m²、45 mL/分/1.73 m²および40 mL/分/1.73 m²のいずれにおいてもCKD患者の末期腎不全への進行リスクが上昇することが明らかとなり、CKD診療ガイド2012においても、eGFR 50 mL/分/1.73 m²未満で腎専門医へ紹介することとされている^{a)}。また年齢別に紹介基準が設けられ、40歳未満ではeGFR 60 mL/分/1.73 m²未満、40~69歳ではeGFR 50 mL/分/1.73 m²未満、また70歳以上ではeGFR 40 mL/分/1.73 m²未満で、それぞれ紹介すべきとされている^{a)}。

一方、KDIGOのCKD重症度分類アルブミン区分は尿アルブミン定量が基本となっているが、わが国では尿アルブミン測定は早期の糖尿病性腎症のみが保険適用である。そこでこの重症度分類における尿

アルブミンのわが国への適用に関して、日本腎臓学会慢性腎臓病対策委員会および理事会、ならびに糖尿病性腎症合同委員会で協議された。そして本重症度分類の使用にあたって、現場の混乱を避け、またわが国の保険診療に適合できるように尿アルブミン測定は糖尿病のみとし、それ以外の疾患では尿蛋白を測定することとした^{a)}。尿アルブミン値、尿蛋白量は、尿アルブミン/尿Cr比、尿蛋白/尿Cr比でも可とした。KDIGOの重症度分類では、微量アルブミン尿は軽度の腎障害という印象を与えるため、これを廃止してmoderately increased proteinuriaとなった。しかし、わが国では微量アルブミン尿はその意義も含めて実臨床で浸透している。そこで日本の重症度分類においては従来通り「微量アルブミン尿」という用語を使用することとした。また、macroalbuminuriaに相当するアルブミン尿を「顕性アルブミン尿」と命名した。尿蛋白で重症度を判定する場合に、微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿に対応する蛋白尿をそれぞれ軽度蛋白尿(0.15~0.49 g/g Cr)、高度蛋白尿(0.5 g/g Cr以上)と新たに命名した。日本人用に改変された重症度分類に対しては、今後さらに評価がなされ、適切な修正などが行われることが期待される。

文献検索

検索は PubMed (キーワード: CKD, classification, KDIGO, prognosis) で, 2008 年 9 月~2011 年 7 月の期間で検索した. 2008 年 9 月以前の文献に関しては文献 1 より引用した.

参考にした二次資料

a. 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド 2012. 東京: 東京医学社,

2012.

参考文献

1. Levey AS, et al. Kidney Int 2011; 80: 17-28. (レベル 4)
2. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lancet 2010; 375: 2073-81. (レベル 4)
3. Imai E, et al. Hypertens Res 2008; 31: 433-41. (レベル 4)
4. Steinman MA, et al. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 846-53. (レベル 4)

CQ 4

KDIGO の CKD 重症度分類 (2011 年版) に基づく診療方針は推奨されるか?

- CKD ステージ 3 をステージ G3a と G3b に分割することは, より腎機能障害の進行しやすいステージ G3b の患者への早期治療介入を促進するため, 推奨する.
- アルブミン尿を目安とした CKD 分類は, CVD の合併リスクが高く, RA 系阻害薬の有効性の高い患者を明確にするため, 推奨する.

背景・目的

KDIGO の CKD 重症度分類 (2011 年版) (xiii 頁を参照) の大きな特徴は, ステージ 3 の分割と原疾患およびアルブミン尿の併記である. この分類が診療方針に与える利点については, 明確にされていない.

解説

KDIGO 重症度分類 (2011 年版)

CKD 治療の目的は, GFR の低下を抑制して末期腎不全への到達を回避させ, また CVD 合併を予防して, 生存期間の延長と生活の質を向上させることである. 今後の CKD 管理は, 新しい KDIGO 分類に則った臨床診断と GFR およびアルブミン尿より決定される CKD の重症度分類に沿って行われる. 臨床診断 (原疾患) はその疾患特異的な治療法を決定する. 一方, CKD の重症度分類は腎機能低下の抑制と合併症の予防のための一般的な治療法を決定する.

CKD 重症度分類の改変と治療方針

KDIGO 重症度分類 (2011 年版) では, ステージ 3

を G3a と G3b に分けている. CKD の治療としてステージ G3a と G3b で大きく方針が変わることはない. 従来のステージ 3 を GFR 45 mL/分/1.73 m²を境に 3a と 3b に分割した根拠は, GFR 45 mL/分/1.73 m²未満では CKD に関連するさまざまなリスク, すなわち全死亡, 心血管死亡, 末期腎不全への進行および急性腎障害の罹患率が急激に増加するためである¹⁾. さらに尿毒症に伴う合併症も, eGFR 45 mL/分/1.73 m²未満で発症し始める²⁾. eGFR 15~30 mL/分/1.73 m²のステージ G4 の時点では, すでに高血圧症が 75%, 貧血が 50%, 二次性副甲状腺機能亢進症, 高リン血症, アシドーシスが 20%, そして低カルシウム血症, 低アルブミン血症が 5~10% に認められる³⁾. これら合併症がステージ G3b の時期に進行することを考えると, ステージ 3 の分割は合併症の管理に有効と考えられる. CKD においては早期の専門医への紹介が勧められており^{3,4)}, ステージ 3 をステージ G3a と G3b に分割することにより, CKD 患者が適切かつ早期に腎臓専門医に紹介されることにつながるものと考えられる.

アルブミン尿の併記と治療方針

RA 系阻害薬はアルブミン尿を減少させ、全身血圧に依存しない腎保護効果があるとされるが、十分な降圧を達成することにより、さらに大きな効果が得られる⁵⁾。CKD では特に尿蛋白が多い例で、RA 系阻害薬の有効性が証明されている⁶⁾。また、尿アルブミンの減少が CVD の減少に強く相関することも報告されている⁷⁾。以上より、アルブミン尿が高度な患者は RA 系阻害薬の治療上のメリットが期待されることから、アルブミン尿の併記は臨床上有用と考えられる。なお日本人用に改変された重症度分類では、非糖尿病性 CKD についてはアルブミン尿の代わりに蛋白尿を併記する (CQ3 解説および CQ5 を参照)。

文献検索

検索は PubMed (キーワード: KDIGO) で 2008 年 9 月～2011 年 7 月の期間で検索した。2008 年 9 月以

前の文献に関しては文献 1 より引用した。

参考にした二次資料

- a. Housman AE, et al. United States Renal Data System. 2010 Annual Data Report : atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States, vol 2 Atlas of ESRD.
(http://www.usrds.org/2010/pdf/v2_02.pdf).

参考文献

1. Levey AS, et al. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 17-28.(レベル 4)
2. Moranne O, et al. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 164-71.(レベル 4)
3. Nakamura S, et al. *Circ J* 2007 ; 71 : 511-6.(レベル 4)
4. Black C, et al. *Health Technol Assess* 2010 ; 14 : 1-184.(レベル 4)
5. Casas JP, et al. *Lancet* 2005 ; 366 : 2026-33.(レベル 1)
6. Jafar TH, et al. *Ann Intern Med* 2003 ; 139 : 244-52.(レベル 4)
7. Ibsen H, et al. *Hypertension* 2005 ; 45 : 198-202.(レベル 4)

CQ 5

CKD の診療では、尿中アルブミンと尿中総蛋白、どちらを測定すべきか？

- 糖尿病性腎症の早期発見やリスク評価には、尿中アルブミン測定を推奨する。また進行した糖尿病性腎症や非糖尿病性 CKD の診療には、尿中総蛋白測定が優れている可能性がある。

背景・目的

CKD における尿蛋白は重要な予後予測因子の一つであり、わが国では糖尿病性腎症合同委員会により微量アルブミン尿を用いた糖尿病性腎症の診断基準^{a)}が作成されており、最近の大規模臨床研究ではいわゆる正常範囲のアルブミン尿でも CVD の重大な危険因子になることが示された¹⁻³⁾。一方、非糖尿病性の CKD については微量アルブミンではなく総蛋白の定量を推奨している国もある。わが国ではアルブミン尿の測定は、非糖尿病性の CKD では保険適用外となっている。尿中アルブミンと尿中総蛋白のどちらが CKD の進展に影響を及ぼすかを検討した。

解説

かつては尿中微量蛋白の測定技術が未熟で、総蛋白よりもアルブミンの定量が正確であったため、尿中の微量アルブミンが主として測定されていた。尿中アルブミンは糸球体由来であるが、尿中総蛋白には Tamm-Horsfall 蛋白などの尿細管由来の蛋白や免疫グロブリンなどのさまざまな蛋白が含まれている。特に、高分子蛋白の排泄量が CKD 患者の腎機能予後と相関することがわかっている^{4,5)}。近年は 0.5 g/gCr 以下の尿蛋白検出の感度も優れており^{6,7)}、本 CQ の回答として、糖尿病性腎症の早期発見やリスク評価には上述の診断基準^{a)}に則って尿中アルブミン測定を、また進行した糖尿病性腎症や非糖尿病

性CKDの診療には、尿中総蛋白測定を推奨するとした。日本では総蛋白測定法の実用基準法として、純度99%ヒト血清アルブミンを一次標準物質として用いるHPLC・紫外部検出法が尿蛋白測定法として勧告されている^{b)}。しかし測定できる施設は限られているため標準化されておらず、日常一般法としては色素比色法(Pyrogallol Red法)の普及率が高く、標準物質としてヒト血清アルブミンを用いることで高い正確度が得られる^{c)}。

文献検索

検索はPubMed(キーワード: albuminuria, proteinuria, prognosis, CKD)で、2008年9月~2011年7月の期間で検索した。2008年9月以前の文献に関してはCKD診療ガイドライン2009から引用した。

参考にした二次資料

- 日本糖尿病学会・日本腎臓学会糖尿病性腎症合同委員会(編). 糖尿病2005; 48: 757-9.
- 日本臨床衛生検査技師会(編). 尿蛋白測定の勧告法2001.
- 日本腎臓学会(編). 腎機能(GFR)/尿蛋白測定手引き(第2版)2009.

参考文献

- Gerstein HC, et al. JAMA 2001; 286: 421-6.(レベル4)
- Wachtell K, et al. Ann Intern Med 2003; 139: 901-6.(レベル4)
- Arnlov J, et al. Circulation 2005; 112: 969-75.(レベル4)
- Bazzi C, et al. Kidney Int 2000; 58: 1732-41.(レベル4)
- Tencer J, et al. Clin Chim Acta 2000; 297: 73-83.(レベル4)
- Methven S, et al. QJM 2011; 104(8): 663-70.(レベル4)
- Methven S, et al. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 2991-6.(レベル4)

CQ 6

CKDのフォローアップに有用な尿中バイオマーカーは何か?

- CKDの予後の指標として、尿蛋白および尿中アルブミンのフォローアップを推奨する。その他の尿中バイオマーカーとしては、 $\alpha 1$ ミクログロブリン、 $\beta 2$ ミクログロブリン、L-FABPが有望である可能性がある。

背景・目的

バイオマーカーとは、治療介入による薬理的応答を含めた生体内の生物学的変化を定量的に把握するための指標で、尿や血清中に含まれる生体由来の物質である。急性腎障害(AKI)に関する尿中バイオマーカーとしてはliver-type fatty acid-binding protein(L-FABP), neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL), kidney injury molecule-1(KIM-1)が確立されつつある。現時点ではCKDに関しては尿蛋白もしくは尿中アルブミンの有用性が確立しているが(CQ5参照)、その他の新たなバイオマーカーに関しては十分な検討はなされていない。

解説

$\alpha 1$ ミクログロブリンおよび $\beta 2$ ミクログロブリンに関しては、特発性膜性腎症において、57例の患者を平均80カ月追跡した検討¹⁾および129例の患者を最長120カ月まで経過観察した検討²⁾が報告されている。その結果、尿中 $\alpha 1$ ミクログロブリンおよび $\beta 2$ ミクログロブリンのレベルがともに腎機能予後と有意に相関していた。また近年、CKDの危険因子としてAKIが注目されており、AKIのバイオマーカーがCKDのバイオマーカーとなる可能性がある^{a)}。L-FABPは細胞質内の脂肪酸の輸送蛋白であり、肝型は近位尿細管に、心型は遠位尿細管に発現していることが知られている。AKIの新たなバイオマーカーとして報告されたが、尿中L-FABPレベルが糖尿病性腎症患者のアルブミン尿の程度に相関

し、腎機能予後とも相関していること³⁾、さらに特発性膜性腎症の腎機能予後の予測因子となっていること⁴⁾が示された。前者は140例の糖尿病性腎症患者を4年間、後者では40例の特発性膜性腎症の患者を平均75カ月経過観察している。ただし特発性膜性腎症においては、従来の尿中マーカーである $\alpha 1$ ミクログロブリンや $\beta 2$ ミクログロブリンより優れているという結果は得られなかった。尿中L-FABP測定は薬事承認され、2011年8月より保険適用となっている。

NGAL および KIM-1 も腎臓に障害を受けると尿中濃度が顕著に上昇することが知られ、AKI のマーカーとして確立されつつある。CKD のバイオマーカーとしては96例のCKDステージ2~4の患者において、原疾患にかかわらず尿中 NGAL レベルは eGFR に逆相関し、平均18.5カ月の経過観察で NGAL が年齢、eGFR とともに腎機能低下の独立した予測因子となることが報告されている⁵⁾。ただし NGAL と KIM-1 に関しては、現時点ではCKDのバイオマーカーとして十分なエビデンスがあるとは言えない。

その他、研究段階のバイオマーカーがいくつかあげられる。慢性腎炎において55例の患者を4年間経過観察した結果、可溶性 tumor necrosis factor receptor I⁶⁾が腎機能予後と相関し、また尿中 fibronectin が腎機能予後の予測因子であるとする報告がある⁷⁾。横断研究であるが Framingham Heart 研究に登録された200例および Atherosclerosis Risk in

Communities 研究に登録された276例に関し、尿中 connective tissue growth factor のレベルがステージ3のCKDの発症前にすでに低下していることが報告されている⁸⁾。

文献検索

検索はPubMed(キーワード:CKD, biological marker, urinary)で、2008年1月~2011年7月の期間で検索した。)

参考にした二次資料

- a. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease : an integrated clinical syndrome. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 516-24.

参考文献

1. Hofstra JM, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 2546-51.(レベル4)
2. van den Brand JA, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2846-53.(レベル4)
3. Kamijo-Ikemori A, et al. *Diabetes Care* 2011 ; 34 : 691-6.(レベル4)
4. Hofstra JM, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 3160-5.(レベル4)
5. Bolignano D, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 337-44.(レベル4)
6. Idasiak-Piechocka I, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 3948-56.(レベル4)
7. Idasiak-Piechocka I, et al. *Nephron Clin Pract* 2010 ; 116 : c47-c52.(レベル4)
8. O'Seaghdha CM, et al. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 57 : 841-9.(レベル4)

CQ 7 血尿は CKD の予後を反映するか？

- 顕微鏡的血尿単独は、蛋白尿とは独立した末期腎不全の危険因子である。ただし蛋白尿に比較してリスクは低く、健診などを利用した定期的な経過観察を推奨する。
- 同程度の蛋白尿では、血尿を伴うほうが末期腎不全のリスクが増加する。

背景・目的

CKD の診断基準は腎障害の3カ月以上の持続であり、この腎障害には検尿異常、画像異常、血液異常、病理異常などが含まれる。したがって検尿異常

の一つである血尿は、CKD 患者の重要な症候である。ただし、蛋白尿に比較してCKDにおける血尿の病的意義は、不明な点が多い。

解 説

CKDの予後に対する影響

健診後紹介された90例の顕微鏡的血尿症例を経過観察した検討では、軽度の尿蛋白、腎機能の軽度低下、高尿酸血症が腎機能障害の進行と関連していた¹⁾。また顕微鏡的血尿単独症例で腎生検された156例の検討では、33.3%がIgA腎症、23.7%がメサンギウム増殖性糸球体腎炎、15.4%が微小変化群、12.8%が菲薄基底膜病、6.4%が全くの正常であり、IgA腎症と診断された患者のうち2例が蛋白尿を伴う慢性腎炎へ進行した²⁾。近年報告されたイスラエルの16~25歳の兵役従事者1,203,626例のコホート研究によれば、徴兵検査の際の血尿単独例が末期腎不全に進行する確率は0.7%で、検尿異常のないものに比べハザード比が19.5であった³⁾。これらの結果は、CKD患者における血尿単独の病的意義を示唆している。わが国の健診データでも、血尿の重要性が指摘されている。107,192例の住民健診のデータでは10年間で0.2%が末期腎不全へ移行したが、その危険因子の一つとして血尿が指摘された⁴⁾。同じコホートにおける解析で、蛋白尿1+以上では、10年以内に末期腎不全に至る可能性が1.5%であるのに対して、蛋白尿および血尿の両者が1+以上である場合にはその可能性は3%に増加した⁵⁾。健診時に血尿もしくは蛋白尿を発見された805例の受診者を経過観察した検討では、血尿単独症例の10.6%に蛋白尿が合併することから、進行性のCKDへの進展に関して注意深い観察が必要であるとされた⁶⁾。50,501例の会社健診のデータでは血尿単独症例の場合、半数の患者で血尿が消失したが、一方で10%の症例では血尿、蛋白尿ともに陽性となった⁷⁾。以上より、血尿単独陽性患者であっても健診などを

利用して定期的に検尿を行い、蛋白尿合併の有無を確認すべきと考えられる。

特殊な疾患における血尿の意義

IgA腎症では予後規定因子の一つとして血尿があげられている^{8~10)}。一方、血尿を伴わないことが予後に悪い影響を与えるという報告もある¹¹⁾。また多発性嚢胞腎患者においては、血尿が30歳前に認められたものは予後不良であることも報告されている¹²⁾。

文献検索

検索はPubMed(キーワード: hematuria, CKD, chronic kidney failure, prognosis)で、2008年9月~2011年7月の期間で検索した。2008年9月以前の文献に関してはCKD診療ガイドライン2009から引用した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Chow KM, et al. QJM 2004 ; 97 : 739-45.(レベル4)
2. Kim BS, et al. Korean J Intern Med 2009 ; 24 : 356-61.(レベル4)
3. Vivante A, et al. JAMA 2011 ; 306 : 729-36.(レベル4)
4. Iseki K, et al. Kidney Int 1996 ; 49 : 800-5.(レベル4)
5. Iseki K. J Am Soc Nephrol 2003 ; 14 : S127-30.(レベル4)
6. Yamagata K, et al. Clin Nephrol 1996 ; 45 : 281-8.(レベル4)
7. Yamagata K, et al. Nephron 2002 ; 91 : 34-42.(レベル4)
8. Goto M, et al. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 3068-74.(レベル4)
9. Manno C, et al. Am J Kidney Dis 2007 ; 49(6) : 763-75.(レベル4)
10. Rauta V, et al. Clin Nephrol 2002 ; 58 : 85-94.(レベル4)
11. Daniel L, et al. Am J Kidney Dis 2000 ; 35 : 13-20.(レベル4)
12. Johnson AM, et al. J Am Soc Nephrol 1997 ; 8 : 1560-7.(レベル4)

CQ 8

CKD の診断と治療方針決定に腎生検は推奨されるか？

- CKD の診断と治療方針の決定のため、検尿所見 (表 1) を参考に適応を見極めたうえで、腎生検の施行を推奨する。

背景・目的

腎生検は腎組織像を正確に評価することで、治療方針の決定や長期予後の推定が可能になる。その意味で CKD 管理の一方策として腎生検を推奨する。しかしわが国の維持透析患者のうち腎生検を行われた患者は約 5.3% にすぎない^{a)}。腎機能がかなり低下して受診する例が多く、腎生検の適応例が少ない現状も考えられる。腎生検が CKD の診断と治療方針決定に及ぼす寄与度は、必ずしも明らかでない。

解説

腎生検は腎組織像を正確に評価することで、治療方針の決定や長期予後の推定に参考となる。CKD 患者の病態を正確に把握する意味で腎生検は有用であるため推奨する。しかし腎生検は侵襲的な検査であり、適応を慎重に見極めたうえで行わなければならない。腎生検が行われた患者は未施行の患者に比べ、透析導入後の生存率が良い傾向にあることも示されている¹⁾。また、生検結果が患者管理に影響を与えた症例はネフローゼ症候群で 24/28 (86%)、急性腎不全で 22/31 (71%)、慢性腎不全で 58/128 (45%)、血尿および蛋白尿で 9/28 (32%)、蛋白尿のみで 3/25 (12%)、血尿のみで 1/36 (3%) であった。全体では 42% で、影響ありと考えられた¹⁾。腎生検の情報は患者の管理に重要であることが示唆されたが、これらのデータは、直ちに腎生検を行うことが予後を改善することを示すわけではない。

65 歳以上の高齢というだけで腎生検の禁忌となることはないが、一般的に高齢者では易出血性が危惧される。したがって、診断後の腎機能予後と生命予後を考慮し、その適応は慎重に決定しなければな

表 1 CKD における腎生検の適応

尿蛋白のみ陽性の場合
尿蛋白が 0.5 g/日以上、もしくは 0.5 g/gCr 以上に施行
尿蛋白、尿潜血ともに陽性の場合
尿蛋白が 0.5 g/日以下、もしくは 0.5 g/gCr 以下でも考慮
ネフローゼ症候群の場合
積極的に施行
尿潜血のみ陽性の場合
尿沈渣に変形赤血球が多く存在する場合や病的円柱を認める場合などに考慮

注：いずれの場合にも糖尿病患者においては慎重に考慮すべきである。

らない。その一方で 65 歳以上の高齢者で腎生検によって半月体形成性糸球体腎炎と組織診断された症例の臨床診断には、RPGN 以外に急性腎不全や慢性腎不全などのあらゆる診断名が含まれていた。したがって臨床診断と組織診断の乖離を考慮すれば、生検の意義は高いと考えられる²⁾。

腎生検において穿刺部位出血は頻度の高い合併症である。わが国で行われたアンケート調査の結果では、平成 10 年から 12 年の間に輸血を必要とする出血以上の合併症を発症した頻度は 0.2% で、死亡例は 0.00067% であった^{b)}。

成人のネフローゼ症候群は腎生検の最も良い適応であり、病型を把握し適切な医療を行う必要がある。検尿異常に対する腎生検に関しては明確な適応基準はなく、病歴や身体所見、血液検査なども含め総合的に判断する。検診時の尿蛋白の程度と末期腎不全の発症に関して、末期腎不全の累積発症率は尿蛋白が 2+ (約 1 g/日) であれば約 7%、3+ 以上 (約 3 g/日) であれば 15.4% となっている³⁾。種々の腎疾患において 1 日 1 g 以上の尿蛋白は腎機能障害進行の危険因子である。世界の腎臓内科医を対象としたアンケート調査では、1 日尿蛋白 1 g 以上で腎生検を行うべきであるという意見が多数を占める。そのな

かで専門家に限ったアンケート調査の結果では、より少ない尿蛋白量でも腎生検を行うべきであるという意見が多かった⁴⁾。わが国の腎臓内科専門医を対象にしたアンケート調査では、蛋白尿単独であった場合は1 g以上としたものが75%と多数を占めたが、血尿を伴うものは0.5 gと回答したものが50%と最多であった^{b)}。以上より、CKDに対しより早期から介入を行うために、0.5 g/日程度の尿蛋白が持続する場合には腎生検の適応を積極的に考慮することが妥当と考えられる(表1)。

主として尿蛋白陽性を代表とする検尿異常の患者で、長年の糖尿病や糖尿病性網膜症を有している場合など、その原因として糖尿病性腎症が強く疑われる場合、臨床診断の感度が95%と高く、腎生検による組織診断の意義は乏しい⁵⁾。ただし①糖尿病性網膜症を認めない。②沈渣で多数の変形赤血球や顆粒円柱などの活動性糸球体疾患を示唆する所見を認める。あるいは③腎症の時期に合致しない病態(尿蛋白の出現が糖尿病発症に先行する場合や急激な尿蛋白の増加や急激なGFRの低下など)を認める場合は、糖尿病性腎症以外の腎疾患の可能性があるため腎生検の適応がある^{6,c-e)}。ただし糖尿病性腎症に対する病期分類が発表されて以降^{f)}、米国腎臓学会を中心に糖尿病性腎症の腎生検に対する意義が再検討されており、今後は適応が変化してくる可能性がある。

日本の腎生検レジストリーによればIgA腎症の頻度が最も多かった⁷⁾。IgA腎症患者1,115例の検討において、0.5 g/日以上尿蛋白の患者は0.5 g/日未満の患者に比べて13.1倍腎不全のリスクが高かったことより、0.5 g/日以上の段階でIgA腎症を診断することが重要と考えられる⁸⁾。

文献検索

検索はPubMed(キーワード: pathology, biopsy, CKDもしくはpathology, biopsy, treatment, diagnosis)で、2008年9月~2011年7月の期間で検索した。2008年9月以前の文献に関してはCKD診療ガイドライン2009から引用した。

参考にした二次資料

- a. 日本透析学会編. 図説 わが国の慢性透析療法の現況(2000年12月31日現在). 2001.
- b. 日本腎臓学会・腎生検検討委員会編. 腎生検ガイドブック. 東京: 東京医学社. 2004.
- c. 日本糖尿病学会編. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン改訂第2版. 東京: 南江堂. 2007.
- d. American Diabetes Association. Diabetes Care 2007; 27: S79-S83.
- e. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical guidelines and clinical practice recommendation for diabetes and chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2007; 49(Suppl 2).
- f. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, Ferrario F, Fogo AB, Haas M, de Heer E, Joh K, Hoel LH, Radhakrishnan J, Seshan SV, Bajema IM, Brujin JA, Renal Pathology Society. Pathologic classification of diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2010; 21: 556-63.

参考文献

1. Iseki K, et al. Kidney Int 2004; 66: 914-9.(レベル4)
2. Ferro G, et al. Clin Nephrol 2006; 65: 243-7.(レベル4)
3. Iseki K, et al. Kidney Int 2003; 63: 1468-74.(レベル4)
4. Fuiano G, et al. Am J Kidney Dis 2000; 35: 448-57.(レベル4)
5. Biesenbach G, et al. QJM 2011; 104: 771-4.(レベル4)
6. Suzuki D, et al. Intern Med 2001; 40: 1077-84.(レベル4)
7. Sugiyama H, et al. Clin Exp Nephrol 2011; 15: 493-503.(レベル4)
8. Le W, et al. Nephrol Dial Transplant 2012; 27: 1479-85.(レベル4)

CQ 9 CKD の診断に画像診断は推奨されるか？

- CKD では、形態的变化を示す疾患（尿路結石、尿路の閉塞性障害、嚢胞性腎疾患など）の診断には腹部超音波検査を、腎動脈狭窄の有無および程度の評価には超音波ドプラ法、MR アンジオグラフィ、CT 血管造影検査を腎機能に応じて選択するよう推奨する。

背景・目的

画像異常の診断は CKD の診断に必須である。画像技術の向上に伴い、腎臓の形態のみならず機能を画像評価する試みがなされているが、その信頼性は不明である。動脈硬化に伴う腎機能障害である虚血性腎症は、腎臓の血流障害により進行する CKD の一つであり、これを画像的に検出できるかどうかは不明である。

解説

画像検査による形態診断

腎臓の画像診断としては超音波検査や腹部 CT、MRI が選択されている。なかでも腎超音波検査は簡便かつ放射能被曝や造影剤の使用もないため、すべての CKD や腎の形態的变化を示す疾患（尿路結石、尿路の閉塞性障害、嚢胞性腎疾患など）の存在が疑われる場合に施行すべきである。腎生検においてもその適応の可否を決める際、生検前の超音波検査は必須である。

腎動脈狭窄と虚血性腎症

画像診断は腎動脈狭窄および腎血流の低下に基づく腎障害すなわち虚血性腎症の診断の参考になる。腎動脈狭窄については、超音波ドプラ法は腎動脈造影と比較して、腎動脈狭窄の診断に対する感度は 84～98%、特異度は 62～99%とされている^{a)}。CT 血管造影およびガドリニウム造影 MR アンジオグラフィ (MRA)、3D-MRI に比較すると超音波ドプラ法は ROC による AUC で劣るが¹⁾、その非侵襲性と低コストから有用性は高い。特に peak systolic velocity を指標にすると、感度 85%、特異度 92%と高い精度が得られる²⁾。ガドリニウム造影 MRA は

腎動脈造影と比較して、感度は 90～100%、特異度は 76～94%である^{a)}。CT 血管造影の感度は 59～96%、特異度は 82～99%であるが^{a)}、multidetector CT を使用するとさらに感度は 91～92%、特異度は 99～94%まで上昇する。超音波ドプラ法については、いくつかのパラメーターが腎実質障害の程度の評価および腎動脈硬化の診断に用いられる。わが国のデータでは、peak systolic volume 値および renal-aortic ratio を用い腎動脈の狭窄を診断すると、全身の動脈硬化と相関することが示されている³⁾。また acceleration time が最も良い指標という報告もある^{4,5)}。一方、resistive index が腎動脈狭窄解除後の腎機能の回復の予測因子となるという報告もある⁶⁾。MRI を用いた検討では blood oxygen level-dependent (BOLD) MRI を用いた検討が腎虚血、低酸素の評価に用いられており、BOLD MRI の T2* 値が eGFR と相関し、皮質の虚血を反映するという報告がある⁷⁾（腎機能に応じた造影検査の選択については、第 21 章 CQ1～3, 6 を参照）。

核医学的 GFR 測定

核医学は GFR 測定で用いられてきた。米国の MDRD 研究では、¹²⁵I-iothalamate を皮下注射し、血液、尿の放射能を測定する方法が採用されたが⁸⁾、わが国では、放射性物質の取り扱い禁止、iothalamate の指定用途外使用禁止などのため、現実には施行不可能である。体外計測法（ガンマカメラ法）はトレーサー^{99m}Tc-DTPA を 1 回静注後、ガンマカメラから得られる経時的な画像を用いて腎クリアランスを推定する方法であるが、eGFR の精度が必ずしも高くないことが示されている⁹⁾。

文献検索

検索は PubMed (キーワード: CKD, imaging,

evaluation)で、2008年9月～2011年7月の期間で検索した。2008年9月以前の文献に関してはCKD診療ガイドライン2009から引用した。

■ 参考にした二次資料

- a. Hirsch AT, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic) : a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) : endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation ; National Heart, Lung, and Blood Institute ; Society for Vascular Nursing ; TransAtlantic Inter-Society Consensus ; and Vascular Disease Founda-

tion. Circulation 2006 ; 113 : e463-e654.

■ 参考文献

1. Vasbinder GB, et al. Ann Intern Med 2001 ; 135 : 401-11.(レベル4)
2. Williams GJ, et al. AJR Am J Roentgenol 2007 ; 188 : 798-811.(レベル4)
3. Nakamura S, et al. Hypertens Res 2007 ; 30 : 839-44.(レベル4)
4. Burdick L, et al. J Hypertens 1996 ; 14 : 1229-35.(レベル4)
5. Ripollés T, et al. Eur J Radiol 2001 ; 40 : 54-63.(レベル4)
6. Zeller T, et al. Circulation 2003 ; 108 : 2244-9.(レベル4)
7. Inoue T, et al. J Am Soc Nephrol 2011 ; 22 : 1429-34.(レベル4)
8. Perrone RD, et al. Am J Kidney Dis 1990 ; 16 : 224-35.(レベル4)
9. Ma YC, et al. Nephrol Dial Transplant 2007 ; 22 : 417-23.(レベル4)

CQ 10 特定健診はCKDの早期発見と対策に有用か？

- CKDの診断および重症度評価には、尿蛋白(もしくは尿アルブミン)と血清Cr値の両者が必要である。多くのCKDは自覚症状を伴わないため、その早期発見には健診における蛋白尿と血清Crの測定が有用である。
- CKDの高リスク群である高血圧、糖尿病、肥満、メタボリックシンドローム、およびCVDをすでに発症した患者では、尿蛋白および血清Crの測定を少なくとも年に一度は実施すべきである。

背景・目的

多くの疫学研究より、CKDが末期腎不全、CVD発症および死亡のリスクになることが明らかにされ(本章CQ1およびCQ2)、CKDを早期に検出する健診システムが重要であると考えられる。近年、メタボリックシンドロームの早期発見を目的とした特定健診の必須項目から血清Cr測定が外されたが、疾患構造や生活習慣の相違を考慮した費用対効果の面からの評価が十分になされているとは言えない。

解説

KDIGOのCKD重症度分類には、尿蛋白(もしくは尿アルブミン)と血清Cr値(またはGFR)が必須

である¹⁾。わが国では世界に先駆けて蛋白尿健診を実施してきた長年の実績があり、CKD診断における健診時の尿蛋白と血清Cr測定の有用性を報告している^{2,3)}。また2008年度の特定健診受診者では、高血圧、CVDの合併はKDIGOの重症度分類が示すように、蛋白尿が増加するほど、またeGFRが低下するほど増加した⁴⁾。しかし近年、メタボリックシンドロームの早期発見を目的とした特定健診の必須項目から血清Cr測定が外されたため、CKDが見逃される可能性が危惧されている。透析導入阻止に要する年1回の健診における血清Cr測定の費用対効果について、最近、わが国の実情を踏まえて分析された⁵⁾。それによると、最も安価で費用対効果に優れているのは試験紙法による蛋白尿測定のための健診であった。1人の末期腎不全患者(透析導入)を予防

するために蛋白尿測定+血清 Cr 測定に要する費用は約 1,000 万円であった。この費用は先進国として十分賄える範囲と考えられる。また CKD は末期腎不全のみならず CVD の危険因子でもあるため、CVD 発症予防への効果も含めた血清 Cr 測定の費用対効果は、さらに優れている可能性がある。特定健診における必須項目の見直しおよびその費用対効果について、わが国の実情にあった更なる検討が必要である。

■ 文献検索

検索は PubMed(キーワード: CKD, physical examination, health care)で、2008 年 9 月~2011 年 7 月の期間で検索した。2008 年 9 月以前の文献に関

しては CKD 診療ガイドライン 2009 から引用し、また 2011 年 7 月以降の文献に関してはハンドサーチを行い、特に重要な論文 2 編を引用した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lancet 2010 ; 375 : 2073-81.(レベル 4)
2. Irie F, et al. Kidney Int 2006 ; 69 : 1264-71.(レベル 4)
3. Iseki K, et al. Kidney Int 1996 ; 49 : 800-5.(レベル 4)
4. Iseki K, et al. Clin Exp Nephrol 2012 ; 16 ; 244-9.(レベル 4)
5. Kondo M, et al. Clin Exp Nephrol 2012 ; 16 ; 279-91.(レベル 4)

2

CKD と生活習慣

CQ 1

アルコール摂取は CKD の発症・進展に影響を及ぼすか？

- 少量から中等量のアルコール摂取(エタノール 10~20 g/日程度)は GFR を維持し、蛋白尿を減少させる可能性がある。
- 中等量以上のアルコールの摂取(エタノール 20~30 g/日以上)は、蛋白尿を発症させる可能性がある。

背景・目的

過剰のアルコール摂取は肝疾患^{a)}、癌^{ab)}、自殺^{c)}、事故^{d)}などを引き起こす可能性があることは知られている^{e)}。しかし近年、少量から中等度の飲酒は CVD の死亡率を低下させると報告^{f)}されている。今回アルコール摂取が CKD に与える影響について検討した。なお、飲酒の健康に及ぼす影響には性差があり、わが国で一般に推奨される適正飲酒量も男性 20~30 g、女性 10~20 g と量的差異がみられるが、CKD に及ぼす影響について、明確に性差を示した報告は見いだせなかった。

解説

長期のアルコールの影響を検討した介入研究はなく、観察研究によりその影響を検討した。

尿蛋白については、オーストラリアの一般住民を対象としたコホート研究¹⁾において、エタノール > 30 g/日の群はエタノール < 10 g/日と比較して尿アルブミン/Cr 比(ACR)の 2 倍化が起りやすい傾向(オッズ比 1.45 [0.95-2.21])を認め、特に 65 歳以下を対象としたサブグループ解析においてはエタノール > 30 g/日の群はオッズ比 1.99 [1.15-3.43] と有意

に ACR が 2 倍化した。12 万人の日本人一般住民を対象にした報告²⁾では、非飲酒者に対してエタノール \geq 20 g/日の群では尿蛋白出現のハザード比に差はなかったが、エタノール < 20 g/日の群では尿蛋白出現のハザード比(0.86 [0.78-0.95])は有意に低下した。したがって少量の飲酒は尿蛋白の出現を減らし、飲酒量が増加すると尿蛋白の出現は増加する可能性がある。

一方 eGFR については、日本人一般住民約 9,000 人を対象とした横断研究において、非飲酒者と比較して飲酒頻度(1 週間当たりの飲酒日数)が多い人ほど eGFR が高値であったという報告³⁾がなされており、コホート研究では、65 歳以上の男性において中等度の飲酒量は非飲酒者と比較して eGFR の低下に対しては影響がなかった⁴⁾。また 1 日 4 杯以上(次頁追記参照)の飲酒群において CKD の発症が多かった(オッズ比 1.64 [1.01-2.67])との報告⁵⁾があるが、一方で飲酒量が多い群で eGFR の低下や新規の CKD、末期腎不全の発症が少なかったとも報告^{1,6-8)}されており、少量から中等度のアルコール摂取は eGFR に対して腎保護的に働く可能性がある。

アルコールの摂取が CKD の進展に影響を与えるという報告はほとんどない。

中国人 65 万人を対象としたコホート研究では、1

表 1 アルコールの種類とエタノール量^{g)}

アルコールの種類	量	(mL)	濃度 (%)	エタノール量 (g)
ビール	中瓶 1 本	500	5	20
清酒	1 合	180	15	22
ウイスキー・ブランデー	ダブル 1 杯	60	43	20
焼酎(35 度)	1 合	180	35	50
ワイン	グラス 1 杯	129	12	12

週間当たりの飲酒量が多いほど末期腎不全には至らなかった(10 万人当たりの末期腎不全の発症が非飲酒者 35.7 人, 1 週間当たり 21 杯未満 21.1 人, 21 杯以上 17.1 人)が, 生命予後については, 多量の飲酒は非飲酒者と比べて肝硬変や交通事故死などの頻度を増加させると報告⁷⁾しており, 過度の飲酒は避けたほうが望ましい。

飲酒と喫煙の交互作用を検討したものは一報のみである。Shankar⁵⁾らは 40 歳以上のアメリカ人の一般住民を対象としたコホート研究で, CKD の新規発症 (eGFR < 60 mL/分/1.73 m²) は非喫煙で非飲酒の人と比較して飲酒かつ喫煙者で交互作用を認めた (p=0.01) と報告している。アルコール摂取が多いことは生活習慣全体に影響している可能性があり, そのほかの因子についても, 今後, 交互作用などを検討した研究が必要である。

追記:

飲酒の研究において, 飲酒量は質問票による回答が主となるために, 本来の飲酒量を正確に表しているかどうか注意する必要がある(表 1)。また, 各報告においてもその飲酒量における 1 杯当たりのアルコール量が違うために, 飲酒量の適量についての評価は困難である。さらに各国において飲酒 1 杯の量は異なるため, 注意を要する(表 2)。

文献検索

PubMed(キーワード: alcohol, chronic kidney disease, chronic renal failure, end stage renal failure)で, 1995 年 1 月~2011 年 7 月の期間で検索した。なお, これ以降に発行された文献 3 については, 査読,

表 2 各国の 1 杯当たりのアルコール量^{h)}

国名	量 (g)	範囲
アメリカ	12	9.3~13.2
カナダ	13.6	13.6
イギリス	9.5	8~10
ヨーロッパ	9.8	8.7~10.0
オーストラリアとニュージーランド	9.2	6.0~11.0
日本	23.5	21.2~28.0

パブリックコメントに際して指摘をうけ, 適切な論文であると判断されたため採用した。

参考にした二次資料

- Thun MJ, et al. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med* 1997; 337(24): 1705-14.
- Chen WY, et al. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA* 2011; 306(17): 1884-90.
- Hall RC. Suicide risk assessment: a review of risk factors for suicide in 100 patients who made severe suicide attempts. Evaluation of suicide risk in a time of managed care. *Psychosomatics* 1999; 40(1): 18-27.
- Vinson DC, et al. Alcohol and injury. A case-crossover study. *Arch Fam Med* 1995; 4(6): 505-11.
- Alcohol-attributable deaths and years of potential life lost—United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53(37): 866-70.
- O’Keefe JH, et al. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(11): 1009-14.
- 日本腎臓学会. CKD 診療ガイドライン 2009, 東京: 東京医学社, 2009.
- O’Shea RS, et al. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010; 51(1): 307-28.

参考文献

- White SL, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2464-72.(レベル 4)
- Yamagata K, et al. *Kidney Int* 2007; 71: 159-66.(レベル 4)
- Funakoshi Y, et al. *Environ Health Prev Med* 2012; 17: 199-204.(レベル 4)
- Menon V, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3301-7.(レベル 4)
- Shankar A, et al. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 263-71.(レベル 4)
- Knight EL, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1549-54.(レベル 4)
- Reynolds K, et al. *Kidney Int* 2008; 73: 870-6.(レベル 4)
- Schaeffner ES, et al. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1048-53.(レベル 4)

CQ 2 運動は CKD の発症・進展に影響を及ぼすか？

- 運動が CKD の発症・進展に影響を与えるか、明らかではない。

背景・目的

透析患者の死亡と inactivity(無活動・活動の低下)には関連^{a)}があり、また健康関連の QOL (HRQOL: health related quality of life)は透析患者において重要なアウトカム(入院や死亡)と関連していると近年報告されている^{b,c)}。しかし CKD 患者における検討は少なく、特に運動が腎機能および尿蛋白に与える影響について検討しているものはほとんどない。

解説

運動負荷による CKD の発症をアウトカムとした報告はない。

45 件の RCT をもとに、1,863 例の成人 CKD 患者を対象としたシステマティックレビュー¹⁾では、運動介入群では運動耐応能、循環器系指標(血圧、心拍数など)、栄養の指標(アルブミン、総コレステロールなど)、HRQOL の改善が認められたと報告しているが、腎機能や尿蛋白などの変化については十分なエビデンスがないと結論している。一方、尿蛋白^{2,3)}や腎機能^{4~6)}に与える影響について検討した報告があるが、結果にばらつきがあり、またサンプルサイズが十分でないものも多く、運動が CKD に与える影響は不明である。しかし、運動などの介入による肥満の CKD 患者における体重の減量や収縮期血圧の低下は尿蛋白を改善^{1,2,5)}させる。

運動は致死的なイベント(不整脈や虚血性心疾患、突然死)に関与する可能性があり、運動を指導する場合には十分な注意を要する^{d)}ため、個々の患者の活動性、運動耐応能、循環器系のリスクなどを定期

的に評価したうえで運動計画を立てるのが望ましい。

文献検索

PubMed(キーワード: exercise, chronic kidney disease, chronic renal failure, end stage renal failure)で、1995 年 1 月~2011 年 7 月の期間で検索した。文献 1 は期限を過ぎていたが、貴重なメタ解析のため本ガイドラインの対象に含めることとした。

参考にした二次資料

- O'Hare AM, et al. Decreased survival among sedentary patients undergoing dialysis: results from the dialysis morbidity and mortality study wave 2. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 447-54.
- Lopes AA, et al. Health-related quality of life and associated outcomes among hemodialysis patients of different ethnicities in the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study(DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 605-15.
- Hedayati SS, et al. Death or hospitalization of patients on chronic hemodialysis is associated with a physician-based diagnosis of depression. *Kidney Int* 2008; 74: 930-6.
- Stride M. Exercise and the patient with chronic kidney disease. *Br J Hosp Med(Lond)* 2011; 72: 200-4.

参考文献

- Heiwe S, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 10: CD003236.(レベル 1)
- Leehey DJ, et al. *Cardiovasc Diabetol* 2009; 8: 62.(レベル 2)
- Pechter U, et al. *Int J Rehabil Res* 2003; 26: 153-6.(レベル 4)
- Kosmadakis GC, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(3): 997-1004. Epub 2011 Jul 27.(レベル 3)
- Eidemak I, et al. *Nephron* 1997; 75: 36-40.(レベル 2)
- Boyce ML, et al. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 180-92.(レベル 4)
- Afshinnia F, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1173-83.(レベル 3)

CQ 3 睡眠は CKD の発症・進展に影響を及ぼすか？

- 短時間睡眠や睡眠障害は蛋白尿発症と GFR 低下に関連する可能性がある。
- 睡眠時無呼吸症候群患者では、CKD の合併が高率に認められる。

背景・目的

短時間睡眠や睡眠障害は、高血圧^{a)}、糖尿病^{b)}、肥満^{c)}、CVD^{d)}、突然死^{e)}に関連があると報告されているが、CKD との関連については、まだ確立した見解がなかった。今回の検討から、睡眠の質、量が不十分であると CKD の発症・進展に悪影響が認められる可能性が示された。

解説

睡眠時間への介入は困難であり、CKD に対する睡眠の影響を評価した長期間の RCT はなく、観察研究が主たる研究となる。

1. 睡眠時間

観察研究における睡眠時間の評価は質問票での回答によるものが多いが、回答した自覚的睡眠時間とポリソムノグラフィやアクチグラフィで評価した他覚的睡眠時間には相関関係があったと報告^{f,g)}されている。横断研究では CKD ステージが進行した症例ほど短時間睡眠(6 時間以下)と回答した患者の割合が多く、睡眠障害の頻度も高かった^{1,2)}。日本人のコホート研究では睡眠時間で層別化したところ、5 時間以下の短時間睡眠は蛋白尿出現の予測因子であったと報告³⁾されている。

2. 睡眠の質

睡眠の質に関しては、PSQI(Pittsburgh Sleep Quality Index)などの主観的指標を使用して評価した報告^{4~6)}では、CKD 患者は非 CKD 患者と比較して睡眠の質が悪かった。ただし、いずれの報告も対象患者数は少なく、睡眠の質が CKD の発症・進展に影響を与えるかは不明である。今後の検討を要する。

3. 睡眠障害：睡眠時無呼吸

睡眠時無呼吸については、欧米のデータの多くは BMI 30 kg/m²以上の患者を対象としており、体格の違いから結果を日本人に適用するときには注意を要する。日本人では睡眠時無呼吸群では CKD 患者の頻度が高い⁷⁾。また eGFR 低値群では睡眠時無呼吸を合併する頻度が高く、さらに eGFR の低下と AHI(apnea hypopnea index)は逆相関した⁸⁾と報告されている。しかし、いずれも横断研究であり、縦断データはないため今後の研究に期待する。

CKD に多くみられる短時間睡眠や睡眠障害は CVD、突然死の危険因子である。そのため、日常診療において睡眠を評価することが望ましい。

文献検索

PubMed(キーワード: sleep, chronic kidney disease, chronic renal failure, end stage renal failure)で、1995 年 1 月～2011 年 7 月の期間で検索した。なお、これ以降に発行された文献 3 つについては、査読、パブリックコメントに際して指摘をうけ適切な論文であると判断されたため採用した。

参考にした二次資料

- Gangwisch JE, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension : analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 2006 ; 47(5) : 833-9.
- Gangwisch JE, et al. Sleep duration as a risk factor for diabetes incidence in a large U.S. sample. *Sleep* 2007 ; 30(12) : 1667-73.
- Watanabe M, et al. Association of short sleep duration with weight gain and obesity at 1-year follow-up : a large-scale prospective study. *Sleep* 2010 ; 33(2) : 161-7.
- Amagai Y, et al. Sleep duration and incidence of cardiovascular events in a Japanese population : the Jichi Medical School cohort study. *J Epidemiol* 2010 ; 20(2) : 106-10.
- Ikehara S, et al. Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women : the JACC study. *Sleep* 2009 ; 32(3) : 295-301.

- f. Taheri S, et al. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med* 2004 ; 1(3) : e62.
- g. Lockley SW, et al. Comparison between subjective and actigraphic measurement of sleep and sleep rhythms. *J Sleep Res* 1999 ; 8(3) : 175-83.

参考文献

1. Plantinga L, et al. Association of Sleep-Related Problems With CKD in the United States, 2005-2008. *Am J Kidney Dis*

- 2011 ; 58 : 554-64.(レベル 4)
2. Agarwal R, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1258-65.(レベル 4)
3. Yamamoto R, et al. *Am J Kidney Dis* 2012 ; 59(3) : 343-55. Epub 2011 Oct 22.(レベル 4)
4. De Santo RM, et al. *Semin Nephrol* 2006 ; 26 : 64-7.(レベル 4)
5. De Santo RM, et al. *J Ren Nutr* 2010 ; 20 : S59-63.(レベル 4)
6. Sabbatini M, et al. *Sleep Med* 2008 ; 9 : 240-6.(レベル 4)
7. Iseki K, et al. *Hypertens Res* 2008 ; 31 : 249-55.(レベル 4)
8. Sakaguchi Y, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 995-1000.(レベル 4)

CQ 4 喫煙は CKD の発症・進展に影響を及ぼすか？

- 喫煙は CKD の発症・進展因子である。

背景・目的

喫煙は、癌、CVD のリスクであることはよく知られている。また、喫煙が CKD の発症・進展因子であるメタボリックシンドロームの高リスクであることは報告されているが、喫煙が CKD の発症・進展因子となることについては、明確な見解は得られていない。

解説

日本の一般人口において喫煙が CKD の発症・進展因子であることを示した Yamagata らの報告がある¹⁾。この研究は、茨城県の 40 歳以上の住民健診データ 12 万 3,764 人を対象に、10 年間の観察期間中、新規に発症した CKD ステージ G1~2 (eGFR \geq 60, 尿蛋白 \geq +1) は 4,307 人、CKD ステージ G3~5 (eGFR < 60) は 19,411 人であった。アウトカムを新規 CKD ステージ G1~2 の発症とした場合、非喫煙者 (never smoking) に対する、現在喫煙者 (current smoking) の多変量補正ハザード比は男女とも有意な上昇を示した (男性 1.26 [1.14-1.41], 女性 1.40 [1.16-1.69]) が、過去喫煙者 (previous smoking) の多変量補正ハザード比は、男女とも有意ではなかった。アウトカムを CKD ステージ G3~5 にしても同様の結果が得られた。これらの結果は、現在喫煙者が独立した CKD の発症および進展因子であること

を示唆する。

同様に日本の研究で、2005~2006 年に一般集団検診者 7,078 例を対象とした Ishizaka らの報告²⁾では、多変量解析により、現在喫煙は GFR 上昇と逆相関し、アルブミン尿、GFR 低下とは正の相関を示し、また、現在喫煙と GFR 低下との相関は、1 日の喫煙量に依存していた。過去喫煙 (former smoking) は GFR 上昇と有意に逆相関していたが、アルブミン尿、GFR 低下とは相関しなかった。これらの結果より、喫煙はアルブミン尿、GFR 上昇と関連し、禁煙により GFR 低下を是正できる可能性がある結論づけている。

Stengel らの報告³⁾は、NHANES II に参加した 30~74 歳の 9,082 例の米国人を対象に、12~16 年間の観察期間中の末期腎不全、CKD 関連死をアウトカムに解析した。その結果、喫煙は CKD の危険因子であり、1 日 20 本以上の喫煙者は非喫煙者に比べ 2.3 倍も CKD 発症リスクが高かった。1 日 1~20 本の喫煙では 1.2 倍であった。このことは、減煙も CKD リスク軽減には有効であることを示唆している。

Shanker らは、43~84 歳の CKD をともなわない 3,392 例を対象に、5 年間の観察期間中の CKD ステージ G3~5 の発症をアウトカムに解析した。CKD 発症のオッズ比は、過去喫煙者では 1.12 に対し、現在喫煙者では 1.97 であった⁴⁾。

Haroun らは、一般米国人 23,534 人を対象に、1974 年から 20 年間追跡した結果、CKD を発症したのは

143例であった。喫煙は男女ともにCKDの発症と関連することを認めた(ハザード比, 女性2.9[1.7-5.0], 男性2.4 [1.5-4.0])⁵⁾。

以上より, 喫煙はCKDの発症・進展因子および蛋白尿のリスク因子であり, 過去喫煙は現在喫煙に比べ腎機能悪化リスクが減少するため, 禁煙を勧める。

しかしながら, 各種腎疾患の進行と喫煙の関連性については十分な研究がなされていないのが現状である。今後, CKD領域における更なる喫煙研究の進展が期待される。

文献検索

PubMed(キーワード: smoking, cigarette, chronic

kidney disease)で, 1995年1月~2011年7月の期間で検索した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Yamagata K, et al. Kidney Int 2007 ; 71 : 159-66.(レベル4)
2. Ishizaka N, et al. Hypertens Res 2008 ; 31 : 485-92.(レベル4)
3. Stengel B, et al. Epidemiology 2003 ; 14 : 479-87.(レベル4)
4. Shankar A, et al. Am J Epidemiol 2006 ; 164 : 263-71.(レベル4)
5. Haroun MK, et al. J Am Soc Nephrol 2003 ; 14 : 2934-41.(レベル4)

CQ 5 水分摂取量はCKDの進展に影響を及ぼすか？

- CKDステージG1, 2では, 水分負荷は腎機能保持に有効である。
- CKDステージG3以降では, 水分負荷により腎機能が悪化する可能性がある。

背景・目的

腎疾患の発症や進展に水分摂取量が関係しているかどうかについては明らかでないが, 脱水は腎機能を悪化させる。

解説

Clarkらは, カナダのWalkerton Health研究に参加した一般住民(18歳以上)3,371例のコホートを用いて, 水分摂取量と腎機能悪化速度との関連を解析した。この研究では, 尿量を水分摂取量の指標とし, 1日尿量で4群(<1L/日, 1~1.9L/日, 2~2.9L/日, ≥3L/日)に分類し, 2年間のeGFRの低下を解析した。その結果, <1L/日ではeGFRの低下が最も大きく(1.3%), ≥3L/日ではeGFRの低下が最も小さかった(0.5%)¹⁾。また, 通常水分摂取量+1.5L/日の水分負荷のRCT²⁾も報告されているが, 腎機能に悪影響はみられなかった。

Hebertらは, MDRD研究のデータベースを使用し, CKDステージG3以降では, 多量に水分摂取す

ると腎機能を悪化させる危険性があり, また, 尿量が増加すればするほど平均血圧も上昇する傾向にあったと報告している²⁾。

CKDステージG1, G2では, 水分負荷は腎機能保持に有効とされるが, CKDステージG3以降では, 水分負荷が腎機能増悪の危険因子であるとする報告もある。脱水は, CKDのいずれのステージにおいても腎機能を悪化させる危険性があるため, 適切な水分量の維持が重要である。

文献検索

PubMed(キーワード: water intake, salt intake, urine volume, chronic kidney disease, chronic kidney disease)で, 1995年1月~2011年7月の期間で検索した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Clark WF, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 2634-41.(レ

ベル 4)

2. Hebert LA, et al. Am J Kidney Dis 2003; 41: 962-71.(レベル 4)

3. Spigt MG, et al. J Am Geriatr Soc 2006; 54: 438-43.(レベル 2)

CQ 6

ワクチン(肺炎球菌・インフルエンザ)接種は CKD に推奨されるか?

推奨グレード B CKD にはインフルエンザワクチン接種を推奨する。65 歳以上の CKD には、肺炎球菌ワクチン接種を推奨する。

背景・目的

CKD では免疫力が低下しているため、健常者に比較して感染による死亡や合併症のリスクが有意に高い。したがって、リスクの高い病原体に対しては、ワクチン接種による予防が推奨される。なお、肺炎球菌、インフルエンザのワクチンは不活化ワクチンであり、CKD 患者においてワクチン自体の副作用が増える可能性は低い。

解説

インフルエンザは、一般人口においても感染による死亡や合併症の原因となる流行性疾患で、定期的なワクチン接種による予防が重要である。特に高齢者の場合は、肺炎を併発して重症化することがあり、インフルエンザワクチンの接種は肺炎の予防につながる。United States Renal Data System (USRDS) の 2007 年の報告では、66 歳以上の CKD へのインフルエンザワクチン接種により、1~3 月の全死亡、入院のリスクがそれぞれ未接種の患者に比べ、34%、13%低下することが示されている^{a)}。

肺炎は、65 歳以上の高齢者の死因の 4 位を占め、肺炎による死亡の 95% は 65 歳以上である。肺炎球菌は高齢者の市中肺炎では最多の起病菌で、30~50% が耐性菌であると報告されている。USRDS の報告では、66 歳以上の CKD では、健常者に比べて肺炎の罹患率が有意に高いことが示されている^{a)}。

Viasus らの入院患者のみを対象にした研究では、CKD において中等症から重症の肺炎には肺炎球菌

ワクチンが有効との結果が出ている¹⁾。

米国 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) は、65 歳以上の高齢者や 2 歳以上 65 歳未満のハイリスクグループ(慢性心疾患、慢性肺疾患、糖尿病)に肺炎球菌ワクチンの接種を推奨している。推奨の強度は低いものの、慢性腎不全とネフローゼ症候群の患者にも接種が推奨されている。

Fuchshuber らの報告²⁾にもあるように、ワクチン接種から 5 年以上経過すると抗体価が低下するため、CDC は初回接種が 65 歳未満で、5 年経過して 65 歳以上となった者には再接種を推奨している。さらに、CKD ではワクチン接種による抗体獲得能と抗体維持能が低下しているため、健常者に比べ早期に免疫を失う可能性がある。

文献検索

PubMed(キーワード: vaccine, vaccination, influenza, pneumococcal pneumonia, chronic kidney disease, chronic kidney disease)で、1995 年 1 月~2011 年 7 月の期間で検索した。

参考にした二次資料

- a. Collins AJ, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2007 annual data report. Am J Kidney Dis 2008; 51: S1-320.

参考文献

1. Viasus D, et al. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 2899-906. (レベル 4)
2. Fuchshuber A, et al. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 468-73. (レベル 4)

CQ 7 高尿酸血症は CKD の発症・進展に影響を及ぼすか？

- 高尿酸血症は CKD の進展に影響を及ぼす可能性がある。

背景・目的

高尿酸血症と腎障害は、原因でもあり結果ともなりうる。すなわち、高尿酸血症は腎障害の原因となり、また、腎機能低下により腎からの尿酸の排泄が低下し高尿酸血症をきたす。最近の報告では、高尿酸血症自体が腎への尿酸沈着を介さずに腎血管障害や間質障害をもたらすとの実験結果が示され、CKD において高尿酸血症がその発症・進展因子となる可能性が示唆されている。

解説

最初に、一般健常者を対象とした解析をあげる。

Iseki らは、日本人 48,177 例のコホート研究において、血清尿酸値は血清 Cr 値の上昇と有意に関連しており、また、特に女性において高尿酸血症(尿酸値 6.0 mg/dL 以上)は末期腎不全の危険因子であることを報告している¹⁾。

また Bellomo らは、900 例の健常な正常血圧献血者の 5 年間の研究から、血清尿酸値は腎機能低下の独立した危険因子であると報告しており、男女ともに血清尿酸値が高いほど、5 年後の eGFR の低下が大きくなることを示している²⁾。

しかし Chonchol らは、Cardiovascular Health 研究の解析において、血清尿酸値と CKD の発症には関連がなかったと結論づけている³⁾。この上記 2 つの報告で乖離した結果がみられた原因については、Cardiovascular Health 研究では 65 歳以上の高齢者を対象にしていることなどが考えられる。その他、Obermayr らのウィーン的一般住民 21,457 例を対象とした検討では、血圧にかかわらず尿酸値が高いほど CKD 発症リスクが増加するとの報告⁴⁾や、わが国の就労男性 1,285 例を対象にした Kawashima らの検

討において、高尿酸血症の CKD 発症に関するハザード比 3.99 [2.59-6.15] が、高血圧によるハザード比 2.00 [1.29-3.11] に比べ有意に高かったとする報告⁵⁾もある。

次に、CKD を対象とした解析をあげる。

Madero らは、MDRD 研究の対象者 838 例のコホート研究の結果を報告している⁴⁾。それによると、血清尿酸値の上昇は、全死亡率や心血管死亡率には関連するが、CKD の進展には無関係であったと結論づけている。

以上のように、最近の疫学研究から、まだ明確な結論は出ていないが、高尿酸血症は腎障害や CKD の発症・進展に密接な関連を有していることが示されている。

文献検索

PubMed(キーワード: hyperuricemia, uric acid, allopurinol, chronic kidney disease, chronic kidney disease)で、1995 年 1 月～2011 年 7 月の期間で検索した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Iseki K, et al. Am J Kidney Dis 2004 ; 44 : 642-50.(レベル 4)
2. Bellomo G, et al. Am J Kidney Dis 2010 ; 56 : 264-72.(レベル 4)
3. Chonchol M, et al. Am J Kidney Dis 2007 ; 50 : 239-47.(レベル 4)
4. Obermayr RP, et al. J Am Soc Nephrol 2008 ; 19 : 2407-13.(レベル 4)
5. Kawashima M, et al. BMC Nephrol 2011 ; 12 : 31-7.(レベル 4)
6. Madero M, et al. Am J Kidney Dis 2009 ; 53 : 796-803.(レベル 4)

CQ 8

CKD の進展を抑制するために、高尿酸血症の治療は推奨されるか？

推奨グレードC1 CKD 進展抑制を目的として、高尿酸血症の治療を考慮してもよい。

背景・目的

CKD における高尿酸血症の役割を明らかにする方法の一つに、高尿酸血症に対する治療介入研究がある。ただし、現時点の治療介入研究からは治療目標値についての明確なエビデンスは確立されていない。

解説

CKD において、高尿酸血症を治療することが腎障害の進展にどのような影響を示すかについて、Siu らが報告をしている¹⁾。Siu らは、血清 Cr 値が 1.35 mg/dL を超えている CKD における RCT 研究において、アロプリノールによる高尿酸血症治療群とコントロール群での 1 年後の血清 Cr 値の上昇を比較すると、アロプリノール群では有意な上昇を示さなかったが、コントロール群では有意な上昇を示し、アロプリノールによる高尿酸血症治療は、CKD の血清 Cr 値の上昇を抑制したと結論づけている。

さらに Goicoechea ら²⁾は、113 例の CKD 患者 (eGFR 60 mL/分/1.73 m²未満) を対象に、アロプリノール投与群、コントロール群に分け 24 カ月観察した。血清尿酸値と CRP はアロプリノール投与群において有意に低下した。アロプリノール群では、年齢、性別、糖尿病、CRP、アルブミン尿、RA 系阻害薬使用の有無に関係なく腎機能低下が抑制され、また心血管イベント発症リスクも 71% 低下した。

また Kanbay らは、正常腎機能の高尿酸血症患者においてアロプリノール治療の効果を前向きに検討し、アロプリノールにより高尿酸血症を治療すると、3 カ月後にはコントロール群に比較してそれぞれ有意な血清 Cr 値の低下、GFR の上昇、血圧の低下がみられたと報告³⁾しており、CKD の管理におい

てアロプリノールによる高尿酸血症の早期治療が重要であることを示唆している。

以上のように、高尿酸血症治療は CKD における腎障害の進展抑制に有効であると考えられる。ただし、アロプリノールの薬理効果はキサンチンオキシダーゼ阻害であり、酸化ストレスを改善させる可能性がある。したがって、アロプリノールを使用した臨床研究では、その臨床効果は必ずしも尿酸降下のみ依存しない可能性があることに注意する必要がある。

高尿酸血症と CKD は相互に密接に関連することが臨床研究・基礎研究から明らかとなっており、さらにパイロット研究などから、CKD における高尿酸血症治療は腎機能保持の観点から必要であるとの報告がみられる。しかし、腎障害時の高尿酸血症治療の必要性をより確実なものとするためには、高尿酸血症の治療が、CKD の腎障害の進展を抑制するかについての大規模な臨床研究による検討が期待される。

また、痛風発作時の疼痛コントロールには、一般的に NSAIDs が使用されるが、CKD には腎機能悪化のリスクがあり、注意が必要であるとされている。CKD を対象にした研究で、プレドニゾロン (30~35 mg/日から開始し、10 日間で漸減) が腎機能悪化のリスクが少なく疼痛コントロールにも有効であったと報告されている⁴⁾。今後、このような CKD の痛風発作時の疼痛コントロールについても更なる臨床研究が望まれる。

コルヒチンは痛風発作の頓挫薬であり、すでに痛風発作を発症している患者に対しては多くの場合無効である。しかし、短期間に頻回に痛風発作を繰り返す患者では、「コルヒチンカバー」と呼ばれるコルヒチンの予防的投与が有効である。しかし、腎障害患者では、クラリスロマイシンとの併用により致死

性の相互作用を起こすとの報告もある⁴⁾。

また2011年、高尿酸血症の新規治療薬フェブキソスタットが製造承認を取得し、同年に発売開始されている。フェブキソスタットは、アロプリノールと同様、キサンチンオキシダーゼを阻害することで尿酸生成を阻害する尿酸生成抑制薬である。ただし、フェブキソスタットはキサンチン(キサンチンオキシダーゼの基質)と類似した分子構造を有するアロプリノールとは異なり、キサンチンオキシダーゼ以外の核酸代謝酵素を阻害しないことが特徴である。中等度までの腎機能低下患者にも通常用量で使用でき、今後、透析患者を含むCKDに対する臨床研究などの結果により、その位置づけを評価できると考えられる。

■ 文献検索

PubMed(キーワード: hyperuricemia, uric acid,

allopurinol, chronic kidney disease, chronic kidney disease)で、1995年1月～2011年7月の期間で検索した。

■ 参考にした二次資料

- a. Groff GD, et al. Systemic steroid therapy for acute gout : a clinical trial and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1990 ; 19 : 329-36.

■ 参考文献

1. Siu YP, et al. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47 : 51-9.(レベル 2)
2. Goicoechea M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1388-93.(レベル 2)
3. Kanbay M, et al. *Int Urol Nephrol* 2007 ; 39 : 1227-33.(レベル 4)
4. Hung IF, et al. *Clin Infect Dis* 2005 ; 41 : 291-300.(レベル 4)

3

CKD と栄養

CQ 1

CKD の進展を抑制するために、たんぱく質制限は推奨されるか？

推奨グレード B 画一的な指導は不適切であり、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て、たんぱく質制限を指導することを推奨する。

背景・目的

従来から慢性腎不全に対する腎保護効果を期待して、たんぱく質制限が広く行われてきた。1990年代までは他に有効な治療がなく、尿毒素や酸、リンの負荷が軽減され、糸球体内圧の低下が期待されるたんぱく質制限は、透析導入の延長や骨・ミネラル代謝異常の軽減が可能な唯一の介入手段であった。その後、CKDにおけるRA系阻害薬や重曹、リン吸着薬などの有効性が明らかになり広く臨床応用されるようになったが、各国のガイドライン(表)でも推奨されているように、たんぱく質制限の重要性は変わっていない。各ガイドラインが推奨する制限の程度はさまざまであるが、その一方で、低栄養への懸念から、原疾患にかかわらず一定のたんぱく質を確保すべきであるという見解も少なくない。そこで本章では、たんぱく質の必要量と評価方法を踏まえて、たんぱく質制限がCKDの予後に与える影響に関して、腎機能予後と生命予後の両面から解説する。

解説

1. たんぱく質の必要量と摂取量の評価方法

2007年のWHO/FAO/UNUによる“Protein and Amino Acid Requirements in Human Nutrition”では、健康な成人に対する窒素出納試験から、エネルギー平衡状態における良質たんぱく質の平均必要量

は0.66 g/kg・実体重/日と推定されている^{a)}。つまり、このたんぱく質摂取量では、約半数では必要以上の摂取となり、約半数では不足する。この実体重当たりのたんぱく質必要量は個人差が極めて大きい。健康者では相当高い摂取量までは有害事象が明らかとなっていないことから、成人の97.5%がたんぱく質不足とならないと推定される0.83 g/kg・実体重/日が推奨量(the safe level)として呈示されている。「日本人の食事摂取基準」(2010年版)では、日本の日常食におけるたんぱく質の消化吸収率を90%として、平均必要量は0.72 g/kg・実体重/日、推奨量は0.90 g/kg・実体重/日となっている^{b)}。

進行したCKDでは、尿毒症を含めた代謝異常の軽減や腎保護効果を期待して、そのリスクとベネフィットを考慮しながら、この数値を超えたたんぱく質制限を指導する機会が多い。このため、指導後はたんぱく質およびエネルギーの摂取量に関してアドヒアランスを慎重に確認し、血液検査や身体測定などによって栄養状態を経時的に評価することが必要である。実際のたんぱく質摂取量の評価にあたっては、たんぱく質制限時の食事記録では過少申告されることが多く、蓄尿を行い以下のMaroniの式から推算する¹⁾。

1日のたんぱく質摂取量(g/日) = [1日尿中尿素窒素排泄量(g) + 0.031(g/kg) × 体重(kg)] × 6.25

*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 各国のたんぱく質制限に関するガイドラインの概要

ガイドライン	セクション	出版年	推奨量
K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations	Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease ^{g)}	2004	ステージ 1~2 : 1.4 g/kg ^{*1} /日 ステージ 3~4 : 0.6~0.8 g/kg ^{*1} /日
	Diabetes and Chronic Kidney Disease ^{d)}	2007	ステージ 1~4 : 0.8 g/kg ^{*2} /日
Academy of Nutrition and Dietetics/Evidence Analysis Library	Chronic Kidney Disease Evidence-Based Nutrition Practice Guideline ^{e)}	2011	eGFR<50 mL/分/1.73 m ² : 0.6~0.8 g/kg ^{*3} /日 糖尿病性腎症 : 0.8~0.9 g/kg ^{*3} /日
The Canadian Society of Nephrology Guidelines	The management of chronic kidney disease ^{f)}	2008	0.8~1.0 g/kg ^{*2} /日 0.7 g/kg ^{*2} /日未満は要注意
The Caring for Australians with Renal Impairment Guidelines	Nutrition and Growth in Kidney Disease ^{b)}	2005	0.75 g/kg・理想体重 ^{*4} /日以上を確保
	Prevention of Progression of Kidney Disease ^{h)}	2006	0.75~1.0 g/kg・理想体重 ^{*4} /日 0.6 g/kg・理想体重 ^{*4} /日以下にはしない
	Type 2 Diabetes : Kidney Disease ⁱ⁾	2010	推奨なし
The Fifth Edition of the UK Renal Association Clinical Practice Guidelines	Detection, Monitoring and Care of Patients with CKD ^{j)}	2011	推奨なし
	Nutrition in CKD ^{k)}	2010	ステージ 4~5 : 0.75 g/kg・理想体重 ^{*5} /日以上を確保

※ 1 : 浮腫のない状態の体重(BW_{ef})が基準体重の 95%~115%では BW_{ef} を用いて計算し、それ以外の場合は以下の式を用いる。

調整 BW_{ef}=BW_{ef}+ [(基準体重-BW_{ef})×0.25] (基準体重 : 1976 年~1980 年の米国民健康栄養調査における年齢・性・体格別の体重の中央値)

※ 2 : 用いるべき体重指標に関する記載なし。

※ 3 : 実側体重、短期的・長期的な過去の体重変化、食事指導後の体重変化、浮腫や腹水、多発嚢胞の容積などを考慮して、個々に目標体重を決定。

※ 4 : 男性は 50+0.9×(身長 [cm]-152)kg、女性は 45.5+0.9×(身長 [cm]-152)kg として計算する。体格が大きければ 10%増、小さければ 10%減。

※ 5 : BMI 20.0~25 kg/m²では実側体重、BMI<20 では BMI 20、BMI>25 では BMI 25 の体重として計算する。

ただし、この式は窒素出納が平衡状態であることを前提にしているため、たんぱく質不足やエネルギー不足、ステロイド療法、熱傷などによって体蛋白質の異化が亢進している場合には、実際の摂取量を過大評価することに注意が必要である。

2. たんぱく質制限の効果

たんぱく質制限は、腎代替療法が必要となるまでの時間を延長するが、腎機能の低下速度を抑制する効果には乏しい。

Pan らのメタ解析が示しているように、たんぱく質制限は尿蛋白の程度にかかわらず、糖尿病性腎症の尿蛋白、尿中アルブミンを減少させる¹⁾。一方で、非糖尿病性腎症に対して長期間行われた RCT では、減少したものと減少していないものがあり^{3~7)}、結果の一致をみしていない。

末期腎不全をアウトカムとした場合は、主に全死亡との複合エンドポイントを用いて検討されている。非糖尿病性腎症では Fouque らや Pedrini らによるメタ解析が^{8,9)}、糖尿病性腎症では Hansen らによる 1 型糖尿病を対象とした RCT が 1 件報告され

ており¹⁰⁾、いずれもたんぱく質制限は末期腎不全ないし死亡の複合エンドポイントの相対リスクを大きく減じることが示された。

一方、腎機能低下速度をアウトカムとした場合、たんぱく質制限の効果は明らかではない。Kasiske らは RCT のメタ解析を行い、たんぱく質制限による GFR 低下速度抑制効果は年間 0.53(95%CI : 0.08-0.98)mL/分と少なく、より効果的な治療が必要であると報告した¹¹⁾。さらに回帰分析の結果として、非糖尿病性 CKD では糖尿病性腎症より GFR 低下速度を抑制する効果が低いことが示唆された。出版バイアスを疑わせる強い small study effect^{注)}も認められており、この導出された結果もたんぱく質制限の効果进行过大評価していると考えられる。その後、対象を糖尿病性腎症に限定して、いくつかの RCT を追加した Pan らのメタ解析や Robertson らのシステマティックレビューが報告されているが、いずれもたんぱく質制限による腎機能低下速度の抑制効果は認められていない^{1,12)}。2009 年に日本の Koya らが報告した 2 型糖尿病の糖尿病性腎症を対象とした RCT では、通常たんぱく質摂取群(1.2g/注)症例数の少ない研究ほど、高い有効性が示されていること

kg・標準体重/日)とたんぱく質制限食群(0.8g/kg・標準体重/日)の間で推定される実際のたんぱく質摂取量が同程度となったが、実際のたんぱく質摂取量と糸球体濾過量変化量との相関を検討した二次解析においてもたんぱく質制限の有効性は示されなかった¹³⁾。たんぱく質制限は尿毒素の蓄積を軽減し、ミネラル代謝異常や代謝性アシドーシスも改善することから^{5,14~18)}、腎機能の低下自体を抑制する効果が乏しくても、一定期間は腎代替療法の導入を遅らせることが可能であると考えられる^{8,11)}。

さまざまなRCTから、推定される実際のたんぱく質摂取量を考慮したper-protocol解析や事後の回帰分析からは、より厳格なたんぱく質制限ほど腎保護効果が高いという結果が示されている^{19~22)}。しかし、このような手法では、たんぱく質不足やエネルギー不足によって体蛋白の異化が亢進している症例では、Maroni式が実際のたんぱく質摂取量を過大評価することが問題となる。さらに『たんぱく質制限を受けた患者のうち、問題なく腎機能が安定した患者がたんぱく質制限を有効と考えて継続しやすい』といった生存バイアスなどを生じることが考えられ、たんぱく質制限の効果を過大評価しやすい。一方、食事指導に対する遵守率を高めたRCTとしては、2009年のCianciarusoらの報告がある⁷⁾。彼らはステージG4~5のCKD患者485例(2型糖尿病:12%)をランダムに厳格なたんぱく質制限群(LPD, 0.55 g/kg・理想体重[BMI 23]/日)と通常なたんぱく質制限群(MPD, 0.8 g/kg・理想体重/日)に振り分け、4年間にわたり観察した。全観察期間を通して推定される実際の平均たんぱく質摂取量は、前者で0.73 g/kg・理想体重/日、後者で0.9 g/kg・理想体重/日と有意な差を認め、MPD群では高血圧や代謝異常などの合併症の管理により多くの投薬が必要であった¹⁶⁾。一方で、GFR低下速度には全く差がなく(LPD群 0.19 ± 0.48 mL/分/1.73 m² vs. MPD群 0.18 ± 0.46 mL/分/1.73 m²)、末期腎不全や死亡、ないしそれらの複合アウトカムのいずれに対しても有効性は認められなかった(ハザード比0.95~1.12)⁷⁾。これは、たんぱく質制限の程度が腎機能アウトカムに与える影響を検討した過去最大規模の研究であり、かつRA系阻害薬やリン吸着薬、重曹などによる現

在の標準的治療のもとで行われていることが特徴である。糖尿病性腎症に対して行われたHansenらのRCTにおいても、透析導入遅延効果を示したたんぱく質制限(0.6 g/kg/日)群の実際の推定摂取量は0.9 g/kg/日であった。

多発性嚢胞腎(PKD)に関しては、MDRD研究のサブ解析が最大のものとなる²²⁾。MDRD研究には200例のPKD患者が含まれており、このサブグループでGFRの低下速度に対するたんぱく質制限の効果を検討したところ、GFR 25~55 mL/分/1.73 m²では有意な効果は認められなかったが、GFR 13~24 mL/分/1.73 m²では年間GFR低下速度が抑制される傾向にあった[サプリメント併用の厳格なたんぱく質制限食群 4.0 ± 0.3 mL/分/1.73 m² vs. 通常なたんぱく質制限食群 4.9 ± 0.4 mL/分/1.73 m² (p=0.06)]。しかしながら2006年の試験終了後の長期追跡結果においてもPKDのサブグループでは有効性が示されなかったことから、現時点ではPKDに対してたんぱく質制限を推奨する明確な根拠はない。

ネフローゼ症候群に対するたんぱく質制限は、低栄養が懸念されることから、これを対象として行われたRCTは極めて少なく、少人数で短期間の研究となっている²⁾。ネフローゼ症候群を含めた高度尿蛋白を呈する症例にサプリメント併用の厳格なたんぱく質制限食を指導し、著明な尿蛋白の低下やアルブミンの上昇を報告した研究もあるが、いずれもコントロールのない記述研究やケースシリーズである^{23~25)}。現時点では、有効性と長期的な安全性の両面において、ネフローゼ症候群に対してたんぱく質制限を推奨する根拠には乏しい。

3. 厳格なたんぱく質制限について

厳格なたんぱく質制限は有効であるが、さまざまなリスクが高まる可能性が否定できないため、リスクとベネフィットを慎重に考慮する必要がある。

先述のFouqueらによるメタ解析では、Kasiskeらのメタ解析と同様に強い“small study effect”が認められるものの、厳格なたんぱく質制限(0.6 g/kg/日未満)のほうが末期腎不全の相対リスクを減少する

効果が高いことが示唆されている⁸⁾。海外からは、ケト酸サプリメントを併用した厳格なたんぱく質制限によって、透析導入の延長や腎機能低下速度の抑制ができたとする少数例のRCTも報告されている^{5,18,26)}。

その一方で、たんぱく質という重要な栄養素を制限することの安全性に対しても、十分な配慮が必要である。この問題に関しては、各種の栄養スコア、体重、アルブミン、プレアルブミン、トランスフェリンやコレステロールなどを用いて、いくつかの指標では悪化が示唆されるものの、多くの研究で安全に施行可能であるという結論が出されてきた。しかし、2009年に報告されたMDRD研究Study Bの長期追跡結果では、厳格なたんぱく質制限による生命予後悪化の可能性も示されている²⁷⁾。この研究は、GFR 13~24 mL/分/1.73 m²のCKD患者255例(2型糖尿病:3%)を対象として、アミノ酸・ケト酸サプリメントを併用した厳格なたんぱく質制限食(0.28 g/kg・基準体重/日, SVLPD)群と通常なたんぱく質制限食(0.58 g/kg・基準体重/日, LPD)群へランダムに振り分け、中央値2.2年間にわたり観察したRCTである²⁸⁾。試験期間中、実際の推定たんぱく質摂取量も両群間には有意な差が認められた(SVLPD群 0.48 g/kg・基準体重/日 vs. LPD群 0.73 g/kg・基準体重/日)。各種栄養指標に関しては、試験終了時にSVLPD群で24時間尿中Cr排泄量が有意に少なかったが、それ以外の指標に有意な差は認められなかった^{m)}。試験終了9カ月後には両群のたんぱく質摂取量が同程度となり(約0.7 g/kg・基準体重/日)、尿中Cr排泄量にも有意差を認めなくなっていた。ところが、この試験期間中に行われた介入の長期的な影響を検討するため、試験終了後7年が経過した時点で生存解析を行ったところ、SVLPD群は、末期腎不全を単独のアウトカムにした場合は有意にリスクが低下せず(ハザード比0.83, 95%CI: 0.62-1.12)、逆に死亡をアウトカムにした場合は有意なリスクの上昇がみられた(ハザード比1.92, 95%CI: 1.15-3.20)。さらにこの長期追跡結果報告では、複合エンドポイント(末期腎不全または死亡)をアウトカムにした場合のハザード比は0.89(95%CI: 0.67-1.18)となり、このような解析では透

析導入後の死亡リスクが看過されることも示された。

なお、この報告では、両群ともに摂取エネルギーが十分に摂取できていなかったことも示されている(22 kcal/kg・基準体重/日)。エネルギー摂取量とたんぱく質必要量の間には密接な関連があり^{a)}、0.6 g/kg・実体重/日以下のたんぱく質制限を行う場合は、35~40 kcal/kg・実体重/日以上エネルギーを摂取しなければ負の窒素バランス(異化亢進)となることが示されている^{n~p)}。MDRD研究のStudy Bではたんぱく質摂取量に比してエネルギー摂取量が不足していたことから、より厳格なたんぱく質制限による死亡リスクが顕在化した可能性がある。

現時点で7年以上の長期にわたりCKD患者をフォローアップしたたんぱく質制限のRCTは、MDRD研究のみである。ケト酸サプリメントを併用した厳格なたんぱく質制限食を長期間施行できている症例が数多く存在していることも報告されているが^{29,30)}、適切なコントロールのないケースシリーズや明らかに補正が不十分な観察研究であり、実際のたんぱく質やカロリーの摂取量も不明である。また、このサプリメントは、窒素を含まないアミノ酸代謝物であるケト酸を主体としたものであるが、日本では発売されていない。

日本からは、サプリメントを使用せず、低たんぱく質特殊食品を積極的に使用した0.5 g/kg・標準体重/日以下の厳格なたんぱく質制限によって、CKDステージG5における腎機能が安定したという報告がある^{31,32)}。これらは、生存バイアスが否定できない後ろ向き生存コホート研究であること、RA系阻害薬やリン吸着薬、重曹などが投与されていた症例は対象から除外されていること、0.55 g/kg・標準体重/日以上なたんぱく質摂取群では代謝性アシドーシスが顕在化していること、透析導入後も含めた長期予後の報告がないことなどが特徴である。エビデンスに基づいた標準的治療と比較して、現時点ではリスクとベネフィットを判断する材料に乏しく、特別な治療と考えられる。このため、特殊食品の使用経験が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不可欠であり、それを持つ専門の医療機関で実施される必要がある。今後の課題として、良質な前向き研究

による有効性と安全性の検証が必要である。

4. 推奨されるたんぱく質制限量

標準的治療としてのたんぱく質制限は、0.6～0.8 g/kg・標準体重/日で指導することを推奨する。軽度の腎機能障害では、0.8～1.0 g/kg・標準体重/日から指導を開始してもよい。

透析導入後を含めた生命予後に及ぼす影響を検討したRCTとしては、MDRD研究以外で唯一、前出のCianciarusoらによる報告があげられる⁷⁾。4年間の観察の結果、0.55 g/kg・理想体重(BMI 23)/日のLPD群(実際の平均推定摂取量：0.73 g/kg・理想体重/日)と0.80 g/kg・理想体重/日のMPD群(実際の平均推定摂取量：0.90 g/kg・理想体重/日)では、生命予後に有意な差を認めなかった(ハザード比0.95, 95%CI：0.68-1.34)。MDRD研究のStudy BでLPD群がSVLPD群より生命予後が良好であったことも考慮すると、標準的治療としてのたんぱく質制限の指導量は0.6～0.8 g/kg・標準体重/日と考えられる。実際の患者指導にあたっては、これまでの報告の多くで、この範囲の指導量における実際の推定摂取量は0.75～0.90 g/kg・標準体重/日となっていることを参考に評価する。ただし、たんぱく質摂取量が多いと、代謝異常の管理のために平均1錠/日程度多くの薬剤が必要となる¹⁶⁾。一方で、より少ないたんぱく質摂取量では、体たんぱく質の異化を抑制するために十分なエネルギー摂取量を確保することが必要である^{a)}。有効性を示した研究はないが、軽度の腎機能障害で0.8～1.0 g/kg・標準体重/日から指導を開始するなど、ステージに応じた段階的な制限も妥当であると考えられる。

日本における問題としては、BMI 22という単一の値で規定される独自の標準体重に基づいたCKDの栄養指導が、窒素平衡や腎機能予後、生命予後の観点から本当に妥当なものか、これまで科学的に十分検証されていない。MDRD研究で示されたように、既存の栄養指標でたんぱく質制限に関連する長期リスクを判定可能かどうかとも不明であり^{m)}、安全面に配慮した指導が望ましい。

5. たんぱく質制限の適応

たんぱく質制限の適応は、主にステージG3bより進行したCKDであるが、画一的な制限は不適切であり、個々の症例に応じた検討が必要である。

これまでに行われたRCTのほとんどは、対象の平均年齢が50～55歳で、主に顕性蛋白尿を呈しているCKDステージG3b～5であること、つまり末期腎不全のリスクが高い集団に対して行われている。日本のCKDステージG3aに多くみられるような蛋白尿の少ない高齢者は末期腎不全に至るリスクが低く^{q-s)}、腎機能低下速度自体の抑制効果は明らかでないことから、たんぱく質制限をそのような対象に行う意義は乏しい。また、現時点では早期CKDにおける有効性は不明である。個々の症例に対する適応や制限のレベルは、事前に予想される末期腎不全に至る可能性とたんぱく質制限の潜在的な危険性の両面を考慮して、リスクとベネフィットの観点から、実際の診療にあたる腎臓専門医が慎重に検討する必要がある。

6. アミノ酸スコアと消化吸収率

たんぱく質の質に関しては、個別の食品別ではなく、実際の食事すべてに含まれる総アミノ酸で評価すべきである^{a)}。日本の日常食では、国民健康・栄養調査の食品群別たんぱく質摂取量から算出されたアミノ酸スコアは十分に高いが^{s)}、たんぱく質制限食に関しては不明である。このため、たんぱく質制限の食事指導にあたっては、アミノ酸スコアや消化吸収率も考慮する。

■ 文献検索

検索はPubMed(MESHキーワード：diet, protein-restricted and kidney disease)で、2008年1月～2011年7月の期間で検索した。2008年以前の文献に関してはCKDガイドライン2009から引用した。

■ 参考にした二次資料

- a. WHO/FAO/UNU, Protein and amino acid requirements in human nutrition 2007.
- b. 厚生労働省, 日本人の食事摂取基準(2010年版), 2009.
- c. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative(K/DOQI). K/

- DOQI clinical practice guidelines on hypertension and anti-hypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43(5 Suppl 1) : S1-290.
- d. National Kidney Foundation. KDOQI™ Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 (Suppl 2) : S1-S180
- e. Academy of Nutrition and Dietetics Evidence Analysis Library. "Chronic Kidney Disease Evidence-Based Nutrition Practice Guideline" Accessed 23 June 2012, <http://www.adaevidencelibrary.com/topic.cfm?cat=3929>
- f. Levin A, Hemmelgarn B, Cullerton B, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ* 2008 ; 179 (11) : 1154-62
- g. Voss D. Nutrition and Growth in Kidney Disease : Protein in pre-dialysis patients. *Nephrology(Carlton)*2005 ; 10(Suppl 5) : S181-S3
- h. Johnson D. Prevention of Progression of Kidney Disease : Dietary protein restriction. *Nephrology(Carlton)*2006 ; 11 (Suppl 1) : S2-S14
- i. Chadban S, Howell M, Twigg S, et al. Prevention and management of chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Nephrology(Carlton)*2010 ; 15(Suppl 1) : S162-S94
- j. MacGregor M, Taal M. Detection, "Monitoring and Care of Patients with CKD. The Fifth Edition of the Clinical Practice Guidelines 2011." Accessed 23 June 2012, <http://www.renal.org/Clinical/GuidelinesSection/Detection-Monitoring-and-Care-of-Patients-with-CKD.aspx>
- k. Wright M, Jones C. Nutrition in CKD. The Fifth Edition of the Clinical Practice Guidelines 2010. Accessed 23 June 2012, <http://www.renal.org/Clinical/GuidelinesSection/Nutrition-InCKD.aspx>
- l. Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE. A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1985 ; 27 : 58-65.
- m. Kopple JD, Levey AS, Greene T, et al. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997 ; 52(3) : 778-91.
- n. Inoue G, Fujita Y, Niiyama Y. Studies on protein requirements of young men fed egg protein and rice protein with excess and maintenance energy intakes. *J Nutr* 1973 ; 103 (12) : 1673-87.
- o. Kopple JD, Monteon FJ, Shaib JK. Effect of energy intake on nitrogen metabolism in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1986 ; 29(3) : 734-42.
- p. Torún B, Young VR, Rand WM. Protein-energy requirements of developing countries: evaluation of new data. United Nations University Tokyo, 1981.
- q. Imai E, Horio M, Watanabe T, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; 13 : 621-30.
- r. Menon V, Wang X, Sarnak MJ, et al. Long-term outcomes in nondiabetic chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 1310-5.
- s. Obi Y, Kimura T, Nagasawa Y, et al. Impact of age and overt proteinuria on outcomes of stage 3 to 5 chronic kidney disease in a referred cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 (9) : 1558-65.

参考文献

- Pan Y, et al. *Am J Clin Nutr* 2008 ; 88 : 660-6.(レベル 1)
- Gansevoort RT, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1995 ; 10 : 497-504.(レベル 3)
- Williams PS, et al. *Q J Med* 1991 ; 81 : 837-55.(レベル 2)
- D'Amico G, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1994 ; 9 : 1590-4.(レベル 2)
- Mircescu G, et al. *J Ren Nutr* 2007 ; 17 : 179-88.(レベル 2)
- Rosman JB, et al. *Kidney Int Suppl* 1989 ; 27 : S96-102.(レベル 2)
- Cianciaruso B, et al. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 1052-61.(レベル 2)
- Fouque D, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 : CD001892.(レベル 1)
- Pedrini MT, et al. *Ann Intern Med* 1996 ; 124 : 627-32.(レベル 1)
- Hansen HP, et al. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 220-8.(レベル 2)
- Kasiske BL, et al. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 31 : 954-61.(レベル 1)
- Robertson L, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 : CD002181.(レベル 1)
- Koya D, et al. *Diabetologia* 2009 ; 52 : 2037-45.(レベル 2)
- Feiten SF, et al. *Eur J Clin Nutr* 2005 ; 59 : 129-36.(レベル 2)
- Jungers P, et al. *Kidney Int* 1987 ; 22(Suppl) : S67-71.(レベル 2)
- Cianciaruso B, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 636-44.(レベル 2)
- Malvy D, et al. *J Am Coll Nutr* 1999 ; 18 : 481-6.(レベル 2)
- Di Iorio BR, et al. *Kidney Int* 2003 ; 64 : 1822-8.(レベル 2)
- Ihle BU, et al. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 1773-7.(レベル 2)
- Levey A S, et al. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 27 : 652-63.(レベル 4)
- Zeller K, et al. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 78-84.(レベル 2)
- Klahr S, et al. *J Am Soc Nephrol* 1995 ; 5 : 2037-47.(レベル 3)
- Walser M, et al. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 28 : 354-64.(レベル 5)
- Chauveau P, et al. *J Ren Nutr* 2007 ; 17 : 250-7.(レベル 5)
- Aparicio M, et al. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 708-16.(レベル 5)
- Brunori G, et al. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : 569-80.(レベル 2)
- Menon V, et al. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 53 : 208-17.(レベル 3)
- Klahr S, et al. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 877-84.(レベル 2)
- Coresh J, et al. *J Am Soc Nephrol* 1995 ; 6 : 1379-85.(レベル 5)
- Chauveau P, et al. *Am J Clin Nutr* 2009 ; 90 : 969-74.(レベル 5)
- Ideura T, et al. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : S31-4.(レベル 4)
- Ideura T, et al. *Contrib Nephrol* 2007 ; 155 : 40-9.(レベル 4)

CQ 2

食塩の摂取制限は、CKD の進行や CVD および死亡リスクを抑制するか？

推奨グレード B 尿蛋白と腎機能低下および末期腎不全、CVD と死亡のリスクを抑制するために、6 g/日未満の食塩の摂取制限を推奨する。

推奨グレード C2 死亡と末期腎不全のリスクを上昇させる可能性があるため、3 g/日未満の食塩の摂取制限は推奨しない。

背景・目的

食塩摂取量は高血圧および CVD の発症に深く関与する。高血圧は CKD の原因の一つで、CKD は CVD の危険因子でもある。はじめに、1)CKD で推奨される食塩摂取量を整理し、次いで、2)血圧、微量アルブミン尿と蛋白尿に対する効果、3)腎機能低下と末期腎不全に対する効果、4)CVD と死亡に対する効果、5)食塩摂取量の評価方法について解説する。

解説

1. CKD で推奨される食塩摂取量

CKD のステージ毎に食塩摂取量を詳細に検討した報告はないが、CKD で合併の多い高血圧の予防と治療、および CVD と末期腎不全の予防のために、Na 摂取量 100 mmol(食塩 5.8 g : 食塩 1 g = 17.1 mmol)/日、すなわち食塩で 6 g/日未満が適切と考えられる。日本高血圧学会の減塩委員会の提言として、正常血圧は高血圧の予防のために、糖尿病や CKD は CVD や末期腎不全の予防のために、この食塩制限量が推奨された^{a)}。参考として、一般住民が CVD などの発症を予防するための食塩摂取量として、WHO は 5 g/日未満、米国は 6 g/日未満(中高齢者、高血圧患者、アフリカ系米国人には 4 g/日未満)を推奨している^{b)}。ただし、この 6 g/日未満の達成は必ずしも容易ではないことから、ステージ G1~2 では、過剰摂取を避けることを優先した実施可能な摂取量として、“日本人の食事摂取基準 2010”の男性で 9 g/日、女性で 7.5 g/日が、当面の達成目標と

考えられる^{c)}。

食塩制限の安全性に関して、DASH-sodium 研究^{d)}などの RCT では有害事象の増加を認めていないが、これらは少人数を対象とした研究で観察期間も 3 カ月以下と短い。一方、後述するように 4 年以上観察された数千人から数万人規模のコホート研究からは、極端な食塩制限による死亡のリスクも示唆されている。特に 1 型糖尿病では、尿中 Na 排泄 50 mmol/日以下で死亡率が明らかに上昇し、尿中 Na 排泄が少ない症例ほど末期腎不全になる率が高い可能性がある¹⁾ことから、少なくとも現時点では 3 g/日未満にしないことが安全と考えられる。なお、この点のエビデンスは必ずしも十分ではないため、推奨グレードは C2 とした。実際には、各症例の年齢、性別、体格などを考慮して指導を行い、慎重に臨床経過を評価しながら摂取量を調整することが必要である。特に高齢者では、過剰な降圧や低ナトリウム血症に留意すべきである(第 20 章参照)。

2. 血圧、微量アルブミン尿と蛋白尿への効果

非糖尿病性 CKD では、食塩制限単独の尿蛋白減少効果は従来から知られている。最近でも Yu らは、摂取 Na 100 mmol(食塩 5.8 g)/日の単独制限を行い、7 日後に血圧と尿蛋白が減少することを報告した²⁾。Slagman らは、ACE 阻害薬服薬下に Na 制限食(50 mmol/日)か通常食(200 mmol/日)、プラセボかバルサルタンを割り付けて、6 週毎の効果を検討した。実際の平均摂取量は、Na 制限食では Na 106 mmol(食塩 6.2 g)/日、通常食では Na 184 mmol(食塩 10.8 g)/日で、Na 制限食は通常食と比較して、血圧と尿蛋白を低下させた³⁾。また、Vogt らは、Na 制

限食と通常食において、プラセボ、ロサルタンおよびロサルタン+利尿薬の各々6週間毎の効果を検討した。実際の平均摂取量は、Na制限食ではNa 92 mmol(食塩 5.4 g)/日で、通常食ではNa 196 mmol(食塩 11.5 g)/日であった。尿蛋白は、Na制限食単独で22%、ロサルタン単独で30%、ロサルタン+Na制限食で55%、ロサルタン+利尿薬で56%、ロサルタン+Na制限食+利尿薬で70%減少した。また、血圧の低下効果も同等であった⁴⁾。以上から、食塩制限は血圧および尿蛋白を低下させ、RA系阻害薬との併用で効果が増強し、その併用効果はRA系阻害薬と利尿薬のそれと同等と考えられる。2型糖尿病性腎症を対象としたHeerspinkらのRENAALとIDNTの1,177例の二次解析の結果からも、食塩制限はRA系阻害薬の効果を増大することが示唆されている⁵⁾。

微量アルブミン尿については、Verhaveらの一般住民を対象とした横断研究で、Na摂取量と尿中アルブミン排泄率の間には正の相関があり、その関係はBMIが大きいほど顕著であった⁶⁾。また、Vedovatoらは、2型糖尿病を対象として、Na 20 mmol(食塩 1.2 g)食からNa 250 mmol(食塩 14.6 g)食に変更したところ、7日間で血圧は上昇し、尿中アルブミン排泄率は増加した⁷⁾。さらにHeらは、軽症高血圧患者を対象として、約5 g/日の食塩制限の指導を行った後に、Na剤とプラセボによる6週間毎のクロスオーバー試験を行った。Na剤からプラセボへの変更で、血圧は低下し、尿中アルブミン/Cr比は低下した⁸⁾。以上から、さまざまな病態で、食塩制限により微量アルブミン尿も改善することが示された。

3. 腎機能低下と末期腎不全に対する効果

非糖尿病性CKDにおいて、Linらは、観察期間10年以上の前向きコホート研究で、eGFRが30%以上低下するリスクは、食塩摂取量4.3 g/日以下の群と比較して、5.8~13.9 g/日の群で高いことを報告した⁹⁾。またVegterらは、観察期間4.25年以上の前向きコホート研究で、92例(18.4%)が末期腎不全に進行し、その発生率は、尿中Na/Cr比が100未満で6.1/100例・年、100~200で7.9/100例・年、200以上で18.2/100例・年と報告した。各群の血圧値に差

はなく、100 mmol/gCr増加するたびに、末期腎不全への進行のリスク(ハザード比)が1.61 [CI: 1.15-2.24]に上昇した¹⁰⁾。以上より、食塩摂取量が増加すると、腎機能低下と末期腎不全へのリスクが増加することが示された。

4. CVDと死亡に対する効果

CKDにおける、食塩制限によるCVDや死亡への効果を検討した報告は少なく、一般住民やCVD既往のある高血圧および糖尿病の報告が参考になる。

Strazzulloらは、メタ解析により、食塩摂取量が多いことは、脳卒中とCVDのリスクが増加することを明らかにした¹¹⁾。一方、Stolarz-Skrzypekらは、一般住民において、尿中Na排泄量と血圧およびCVDによる死亡リスクとの関係を観察期間中央値7.9年で検討した。尿中Na 107 mmol(食塩 6.3 g)/日は、168 mmol(食塩 9.8 g)/日および260 mmol(食塩 15.2 g)/日と比較してCVD死亡が高いという反対の結果を報告した¹²⁾。ただし、40歳前後の白人が主体でイベント数が少ないことに注意が必要である。

高血圧において、O'Donnellらは、尿中Na排泄量とCVDイベントとの関連を観察期間中央値56カ月で検討した。尿中Na 4~6 g(食塩 10.2~15.2 g)/日を最低として、Na 3 g(食塩 7.6 g)/日以下およびNa 7 g(食塩 17.8 g)/日以上いずれでも、CVDリスクが増加するJカーブ現象を報告した¹³⁾。ただし、対象のCVDリスクが高いこと、Na摂取量を早朝尿からKawasaki式で算出していることに注意が必要である。一方、Taylorらは、正常血圧と高血圧でメタ解析を行ったところ、食塩制限の死亡およびCVDリスクに対する効果は明らかでないと報告した¹⁴⁾。ただし、これには心不全のRCTが1件含まれており、Heらはそれを除外して、正常血圧と高血圧の患者データを統合して検討したところ、食塩制限でCVDイベントは減少することを指摘した^{e)}。

糖尿病に関しては、Thomasらは、1型糖尿病において食塩制限と末期腎不全および死亡率との関係を観察期間中央値10年で検討した。217例(7.7%)が死亡したが、尿中Na排泄量が多い群だけでなく極端に少ない群でも死亡率が高くなるJ字型の曲線を示した。一方、末期腎不全に進行したのは126例(4.5%)

で、尿中 Na 排泄量が少ない症例ほど末期腎不全になる率の高いことが示唆された¹⁾。また、Ekinçiらは、2型糖尿病において同様に観察期間中央値9.9年で検討を行った。175例が死亡し、75例はCVDによるもので、尿中 Na が100 mmol 上昇すると、総死亡率が28%減少した¹⁵⁾。すなわち、尿中 Na 排泄量が少ないほど、死亡率およびCVD発症率が高いことを示したが、食塩摂取量の少ない症例ほど、腎機能の低下や他の合併症の多いことや、低栄養状態などを反映している可能性はある。

以上から、対象とする患者背景により一定の結論は必ずしも得られていないが、食塩摂取量が明らかに多いことは末期腎不全だけではなく、CVDおよび死亡のリスクを増加させる可能性が高い。一方、食塩を極端に制限した場合にも、J字型にリスクが増加する可能性が示唆されている。この点についてはさらに検討が必要で、特にリスクが上昇する食塩制限量については、日本人CKDの今後の研究課題である。

5. 食塩摂取量の評価方法

Kutlugünらは、腎専門施設で食塩制限の指導を受けている保存期CKDでも、平均尿中 Na 排泄量/日は168 mmol(食塩9.8 g)/日と多く、100 mmol/日以下の達成率は14.7%と低いことを報告した¹⁶⁾。6 g/日未満の食塩摂取量を達成するためには、経時的に摂取量を確認することが重要で、正確な24時間蓄尿検査が望ましい。それを実施することが困難な場合には、早朝尿か随時尿を用いた評価が参考になる。Imaiらは、24時間蓄尿と早朝尿におけるNa/Cr比は高い相関があること、早朝尿を用いた推定尿中 Na 排泄量(下記)は蓄尿によるそれと高い相関を認めることを報告した¹⁷⁾。

1日食塩摂取量の推定式(Tanaka式)：24時間尿中 Na 排泄量(mmol/日) = $21.98 \times \text{尿 Na (mmol/L)} / \text{Cr (g/L)} \times \{-2.04 \times \text{年齢} + 14.89 \times \text{体重 (kg)} + 16.14 \times \text{身長 (cm)} - 2244.45\}$ ^{0.392}

ただし、推定値と24時間蓄尿の実測値の間には誤

差が大きい場合もあるので、推定値による評価の解釈には注意が必要である。

文献検索

PubMed(キーワード：chronic kidney disease, dietary salt, dietary sodium, hypertension, GFR, ESRD, proteinuria)で、2011年7月までの期間で検索した。一部の例外を除き、検索結果から本CQに関連する論文を引用した。

参考とした二次資料

- a. 日本高血圧学会 減塩委員会よりの提言 2012年7月, http://www.jpns.org/general_salt.html
- b. WHO. Creating an enabling environment for population-based reduction strategies 2010.
- c. 厚生労働省, 日本人の食事摂取基準 2010.
- d. Sacks FM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 3-10.
- e. He FJ, et al. Salt reduction lowers cardiovascular risk : meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2011 ; 378 : 380-2.

参考文献

1. Thomas MC, et al. *Diabetes Care* 2011 ; 34 : 861-6.(レベル4)
2. Yu W, et al. *Int Urol Nephrol Epub* 2011 May 21.(レベル4)
3. Slagman MC, et al. *BMJ* 2011 ; 343 : d4366.(レベル2)
4. Vogt L, et al. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 999-1007.(レベル2)
5. Lambers Heerspink HJ, et al. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 330-7.(レベル4)
6. Verhave JC, et al. *J Intern Med* 2004 ; 256 : 324-30.(レベル5)
7. Vedovato M, et al. *Diabetologia* 2004 ; 47 : 300-3.(レベル2)
8. He FJ, et al. *Hypertension* 2009 ; 54 : 482-8.(レベル2)
9. Lin J, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 836-43.(レベル4)
10. Vegter S, et al. *J Am Soc Nephrol Epub* 2011 Dec 1.(レベル4)
11. Strazzullo P, et al. *BMJ* 2009 ; 339 : b4567.(レベル4)
12. Stolarz-Skrzypek K, et al. *JAMA* 2011 ; 305 : 1777-85.(レベル4)
13. O'Donnell MJ, et al. *JAMA* 2011 ; 306 : 2229-38.(レベル4)
14. Taylor RS, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ; CD009217.(レベル1)
15. Ekinçi EI, et al. *Diabetes Care* 2011 ; 34 : 703-9.(レベル4)
16. Kutlugün AA, et al. *Nephron Clin Pract* 2011 ; 118 : c361-6.(レベル5)
17. Imai E, et al. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15 : 861-7.(レベル5)

CQ 3

CKD では、血清カリウム値の異常を補正することは推奨されるか？

推奨グレード C1 CKD における血清カリウム値として、4.0~5.4 mEq/L の範囲内で管理することを推奨する。

背景・目的

CKD が高度に進展すると、カリウム負荷によって致死的な高カリウム血症の可能性が出現するため、カリウム摂取量を制限するよう指導することが多い。高カリウム血症の危険因子としては、腎機能障害以外にも、糖尿病、うっ血性心不全、高齢者、ACE 阻害薬、 β 遮断薬などが示されており、利尿薬はそのリスクを軽減させる。また、最近では低カリウム血症と生命予後との関連も指摘されており、合併症のリスクが低い目標範囲を設定することは、適切な患者管理を行うために重要である。このため、保存期 CKD において血清カリウム値と予後との関連について解説する。

解説

1. 高カリウム血症と生命予後の関連

Einhorn らは米国退役軍人のコホートを用いて、高カリウム血症の発症、および発症後 1 日以内の死亡に対して、CKD (eGFR 60 mL/分/1.73 m² 未満) が及ぼす影響に関して検討した¹⁾。RA 系阻害薬の有無にかかわらず、CKD では高カリウム血症の発症頻度が高かった。CKD ではなくカリウム値も正常の場合と比して、発症後 1 日以内の死亡に対する中等度高カリウム血症 (5.5 ≤ K < 6.0 mEq/L) および高度高カリウム血症 (K ≥ 6.0 mEq/L) のオッズは有意に高かった。さらに CKD ステージ別に検討すると、早期のステージほど高カリウム血症と死亡の関連が強かった。これは、腎機能障害が軽度であっても高カリウム血症をきたすような疾患の重篤性を反映したものと考えられる。

2. RA 系阻害薬と高カリウム血症

腎症を呈する 2 型糖尿病に対してロサルタンの腎保護効果をみた RENAAL 研究のサブ解析からは、プラセボと比較して、やはりロサルタンで高カリウム血症 (K ≥ 5.0 mEq/L) のリスクが高いことが示された (オッズ比 2.8, 95% CI : 2.0-3.9)²⁾。さらに、試験開始 6 カ月において高カリウム血症を呈していた症例は、血清 Cr 2 倍化と末期腎不全から成る腎複合エンドポイントに対して有意なリスクの上昇を認めていた (ハザード比 1.22, 95% CI : 1.00-1.50)。ACE 阻害薬と ARB を用いて CVD イベントの高リスク患者を対象に行われた ONTARGET 試験では、それぞれの単独投与では高カリウム血症 (K ≥ 5.5 mEq/L) の発症頻度は同程度であったが、両剤を併用した場合には有意に頻度が増加した³⁾。

3. 低カリウム血症と生命予後の関連

近年になり、低カリウム血症も死亡のリスクと有意に関連しているという結果が複数報告されている。Korgaonkar らは RRI-CKD コホートを用いて、血清カリウム値と死亡、末期腎不全、CVD イベントとの関係を検討した。血清カリウム値は、いずれのアウトカムに対しても U 字型の関係となっていたが、死亡、末期腎不全、およびその複合エンドポイントのいずれにも、K 4.0~5.5 mEq/L の群に比して、低カリウム血症群 (K < 4.0 mEq/L) のリスクが有意に高かった。高カリウム血症 (K > 5.0 mEq/L) は、死亡と CVD イベントの複合エンドポイントに対してのみ、有意な危険因子であった。多変量解析においても、低カリウム血症が死亡の有意な危険因子であることが示されている (ハザード比 1.90, 95% CI : 1.00-3.61)⁴⁾。また The Digitalis Investigation Group 試験における eGFR 60 mL/分/1.73 m²

未満の慢性心不全を対象としたサブ解析においても、 $K < 4.0$ mEq/Lの群はカリウムが正常の群と比べて、全死亡、心血管死、心不全のいずれのリスクも有意に高く、さらに重度の低カリウム血症($K < 3.5$ mEq/L)ではよりリスクが高かった⁵⁾。ただし、低カリウム血症が『より高用量の利尿薬を使わないと管理できない心不全症例』や『Kを含んだ食事を十分に摂取できない状態』を表しているに過ぎない可能性は否定できない。

4. 推奨される血清カリウム値の範囲

いずれも観察研究から得られた結果であり、血清カリウム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。このため推奨グレードはC1とするが、高カリウム血症だけではなく低カリウム血症にも注意が必要であると考えられる。CKDにおける高カリウム血症の管理としては、まず代謝性アシドーシスの有無を確認し、必要に応じて適切に補正する。それでもなお5.5 mEq/L以上を呈する場合は、まずカリウムやたんぱく質などに関する栄養指導を行う。必要に応じて、RA系阻害薬など高カリウム血症をきたす薬剤の調整やカリウム吸着薬の投薬を行い、血清カリウム値を5.5 mEq/L未満の

範囲内で管理することを推奨する。また、4.0 mEq/L未満の血清カリウム値を認めた場合は、原因として薬剤以外にも過剰なカリウム制限や摂取不良などがないかを検索したうえで、可能な対策を講じることを推奨する。

文献検索

PubMed(キーワード: end-stage kidney disease, end-stage renal disease, kidney failure, chronic, death, mortality, hypokalemia, hyperkalemia, potassium)で2008年1月～2011年7月の期間で検索した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Einhorn LM, et al. Arch Intern Med 2009; 169: 1156-62.(レベル4)
2. Miao Y, et al. Diabetologia 2011; 54: 44-50.(レベル4)
3. ONTARGET Investigators. N Engl J Med 2008; 358: 1547-59.(レベル2)
4. Korgaonkar S, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 762-9.(レベル4)
5. Bowling CB, et al. Circ Heart Fail 2010; 3: 253-60.(レベル4)

CQ4

CKDの進展および死亡リスクを抑制するために、代謝性アシドーシスの補正は推奨されるか？

推奨グレード B 重曹などで血中重炭酸濃度を適正にすると、腎機能低下、末期腎不全や死亡リスクが低減するため、代謝性アシドーシスの補正を推奨する。

背景・目的

慢性腎不全に合併する代謝性アシドーシスは、さまざまな病態に影響を及ぼすことが知られている。そこで、1)血中重炭酸濃度と腎機能、末期腎不全および死亡リスクとの関係、2)アルカリ化薬の使用によるアシドーシスの補正の腎機能などへの影響、3)目標とする重炭酸濃度について解説する。

解説

1. 血中重炭酸濃度と腎機能、末期腎不全および死亡リスクとの関係

重炭酸濃度と腎機能、末期腎不全リスクとの関係については、いくつかのコホート研究が行われており、重炭酸濃度が22 mEq/L以下では腎機能の低下が速く¹⁾、MDRD研究においても重炭酸濃度が低下すると末期腎不全に至るリスクが高かった²⁾。アフ

リカ系アメリカ人を対象とした AASK 研究では、正常範囲であっても重炭酸濃度が 1 mEq/L 上昇するごとに透析導入、GFR イベント (GFR の半減もしくはベースラインから 25 mL/分/1.73 m² の低下)、または死亡の複合エンドポイントに対するリスクが軽減した。また、重炭酸濃度が 28~30 mEq/L の患者群で透析導入、GFR イベントのリスクが最も低かった³⁾。退役軍人の CKD 患者を対象とした研究では、重炭酸濃度 26~29 mEq/L の群で末期腎不全への移行が最も低いことが報告された⁴⁾。

保存期 CKD における死亡リスクとの関係についても同様に研究されているが、この関係は U 字形に近いことが示されている。MDRD 研究では重炭酸濃度 24~25 mEq/L の群で²⁾、退役軍人の CKD を対象とした研究では 26~29 mEq/L の群で⁴⁾、最も死亡率が低かった。Navaneethan らの報告では、41,749 例の CKD ステージ G3~4 において、低い重炭酸濃度 (<23 mEq/L) と総死亡率は有意な相関を認めたと、この相関は糖尿病群と CKD ステージ G4 群では有意ではなかった。一方、高い重炭酸濃度 (>32 mEq/L) は、腎機能の程度によらず死亡と正の相関が認められた⁵⁾。

以上から、重炭酸濃度が低い場合は一貫して腎機能悪化や末期腎不全、死亡のリスクが示されており、一方で高い場合も死亡のリスクが上昇する。

2. アルカリ化薬の使用による代謝性アシドーシスの補正の効果

CKD ステージが進行すると、一般的に代謝性アシドーシスの合併頻度が増加し、骨代謝異常や異化亢進、アルブミン合成低下などに影響するが^{a)}、その低い重炭酸濃度をアルカリ化薬で是正した場合の効果が報告されている。

De Brito-Ashurst らは、CKD ステージ G4~5、重炭酸濃度 16~20 mEq/L の 134 例を対象として、重曹投与の効果について 2 年間の RCT を行った。重炭酸濃度が 23 mEq/L 以上となるように重曹を投与した群では、対照群に比して腎機能の低下が抑制され、急速に腎機能が低下する症例の頻度も低く、末期腎不全も少なかった。また、栄養学的パラメーターも改善し、ナトリウム負荷による上昇が懸念さ

れる血圧に関しても、対照群と比較して差はなかった⁶⁾。また、Disthabanchong らは、重炭酸濃度 ≤22 mEq/L の保存期 CKD 44 例において、重炭酸濃度 24 mEq/L 以上を目標に重曹を内服する群と対照群で RCT を行った。治療群では eGFR は低下しなかったが、対照群では平均 eGFR が 18.7 mL/分/1.73 m² から 17.4 mL/分/1.73 m² に低下した。ベースラインで半数以上に甲状腺ホルモン値の低下を認めていたが、治療群では上昇した⁷⁾。以上から、CKD において重曹の内服による代謝性アシドーシスの是正は、血圧に変動を与えることなく CKD の進行を抑制し、栄養状態や甲状腺機能も改善させることが示された。

Phisitkul らは、eGFR 20~60 mL/分/1.73 m² の高血圧性腎症のうち、クエン酸ナトリウムを継続した 30 例と継続できなかった 29 例について比較した。クエン酸ナトリウム群では、開始時に比し尿中アルブミンは有意に低下し、対照群と比較して 24 カ月後の eGFR は有意に高値であった⁸⁾。すなわち、クエン酸ナトリウムによる代謝性アシドーシスの是正でも腎保護効果が認められた。

以上から、ステージ G3 以上の CKD に対しては、重曹あるいはクエン酸ナトリウムなどのアルカリ化薬で代謝性アシドーシスを是正すると、腎機能低下および末期腎不全のリスクが低減すると考えられる。

これらのアルカリ化薬を使用するのは一般的に CKD ステージ G3~5 であるが、比較的腎機能が保たれているステージ G2 においてさえも、同様の結果が報告されている。Mahajan らは、顕性蛋白尿を認める高血圧性腎症で CKD ステージ G2 の 120 例を対象として、プラセボ群、Na 群 (0.5 mEq/kg/日)、重曹群 (0.5 mEq/kg/日) 各 40 例に振り分け、ACE 阻害薬の使用下に RCT を行った。試験開始時の平均重炭酸濃度は 26.2 mEq/L と正常範囲であったにもかかわらず、重曹群は他の群に比し 5 年後の eGFR が有意に高値で、尿中アルブミンが有意に低値であった⁹⁾。すなわち、重曹投与が高血圧性腎症の腎機能を早期から保護することを示した。

Goraya らは、高血圧性腎症の CKD ステージ G1 と G2 の 120 例を対象として、通常食群、重曹投与群、および食事由来の酸を半減する量の野菜や果物を摂取した“野菜+果物”群の 3 群間で 30 日間の

RCTを行った。ステージG1では群間に有意な差を認めなかったが、ステージG2では、重曹投与群と同様に、“野菜+果物”群で尿中アルブミンが低下した。また、“野菜+果物”群では、体重減少と収縮期血圧低下を認め、カリウムの上昇は認めなかった¹⁰⁾。短期間の試験ではあるが、腎機能の低下していない症例では、野菜や果物を多く摂取することで重曹投与と同様に酸負荷が軽減され、腎機能が保護される可能性が示唆された。

これらの結果は非常に興味深いものであるが、Phisitkul, Mahajan, Gorayaらは同じ研究グループであり、少なくとも早期のCKDに対するアルカリ化薬や果物・野菜の有効性に関しては、他の研究者による追試が必要であろう。

3. 重炭酸濃度の測定法と補正の目標

静脈血の重炭酸濃度の場合、米国をはじめ海外の多くでは酵素法などを用いて血清あるいは血漿の総CO₂濃度を測定しており、本稿で解説する文献の重炭酸濃度はすべて総CO₂濃度である。一方、わが国では測定したpHとPCO₂から重炭酸濃度を算出する血液ガス分析が使用されることが多く、測定法の違いがある。総CO₂濃度と重炭酸濃度との間には、総CO₂(mmol/L) ≒ HCO₃(mmol/L) + 0.03 × pCO₂(mmHg)の近似式が成り立つ。さらに、血液ガス分析を用いた静脈の重炭酸濃度は、動脈のそれと1.4 mEq/L差があるという報告^{b)}もある。

これまでの研究では、総じて正常範囲の重炭酸濃度においてCKDの進展や死亡のリスクが低下している。前述のアルカリ化薬を使用した研究で、補正した最終的な重炭酸濃度は、それぞれ24.1 ± 2.9⁷⁾、

23.8 ± 1.0⁸⁾ mEq/Lであったことから、静脈血の重炭酸濃度は、少なくとも22 mEq/L以上を目標として管理することを推奨するが、アルカリ化薬を用いて補正する場合は過剰補正とならないように注意する必要がある。

文献検索

PubMed(キーワード: chronic kidney disease, bicarbonate, acidosis, GFR, ESRD, proteinuria, mortality)で、2011年7月までの期間で検索した。検索結果から本CQに関連する論文を引用した。

参考とした二次資料

- a. Kraut JA, et al. Metabolic acidosis : pathophysiology, diagnosis and management. Nat Rev Nephrol 2010 ; 6 : 274-85.
- b. Kelly AM. Review article : Can venous blood gas analysis replace arterial in emergency medical care. Emerg Med Australas 2010 ; 6 : 493-8.

参考文献

1. Shah SN, et al. Am J Kidney Dis 2009 ; 54 : 270-7.(レベル4)
2. Menon V, et al. Am J Kidney Dis 2010 ; 56 : 907-14.(レベル4)
3. Raphael KL, et al. Kidney Int 2011 ; 79 : 356-62.(レベル4)
4. Kovesdy CP, et al. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 1232-7.(レベル4)
5. Navaneethan SD, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 2395-402.(レベル4)
6. de Brito-Ashurst I, et al. J Am Soc Nephrol 2009 ; 20 : 2075-84.(レベル2)
7. Disthabanchong S, et al. Am J Nephrol 2010 ; 32 : 549-56.(レベル2)
8. Phisitkul S, et al. Kidney Int 2010 ; 77 : 617-23.(レベル4)
9. Mahajan A, et al. Kidney Int 2010 ; 78 : 303-9.(レベル2)
10. Goraya N, et al. Kidney Int 2012 ; 81 : 86-93.(レベル2)

CQ 5

CKD では、血清リン値の異常を補正することは推奨されるか？

推奨グレード C1 保存期における血清リン値は、CKD のステージにかかわらず正常範囲 (目安として 2.5~4.5 mg/dL) を保つように管理することを推奨する。

背景・目的

CKD のネフロン数減少に伴うリン保持傾向に対しては、ステージ G2 の早期からリン利尿ホルモンである fibroblast growth factor 23 が代償性に上昇することで、血中リン濃度を維持する機構が働いている^{a)}。これを契機として 1,25 水酸化ビタミン D 活性の低下や副甲状腺ホルモン濃度の上昇など、血清リン濃度が上昇する以前から、さまざまな骨ミネラル代謝異常が CKD とともに進展を開始する。CKD に関するさまざまな観察研究から、骨ミネラル代謝異常と生命予後、腎予後の関係が示されており、保存期からリンの摂取制限を行うことによって予後を改善できることが期待される。

解説

1. 血清リン値と予後

高い血清リン値は、死亡や CVD および CKD 進展の危険因子である。

血清リンの高値が死亡や CVD の発症と関連していることは、保存期 CKD 患者のみならず^{1~5)}、透析導入患者^{b,c)}、維持透析患者^{d)}、腎移植レシピエント^{6,7)}、心筋梗塞の既往がある集団⁸⁾や腎機能が正常な医療機関の受診者⁹⁾、一般住民^{10,11)}など、さまざまなコホート研究から示されている。どのレベルの血清リン値からリスクが上昇するかに関しては、各研究における対象の腎機能によって異なっているが、いずれも血清リン値が高いことによるリスクを示しており、これは正常範囲内であっても認められている。関連が認められなかった研究も散見されるが^{12~14)}、患者背景やサンプルサイズ、観察期間、統

計手法の限界など、その原因を特定することは難しい。より多くの研究において血清リン値と生命予後や CVD の相関が示されており、両者の関連は一般的に確からしいと考えられる。

血清リン値と CKD 進展との関連も、複数の研究から報告されている^{1,14~18)}。やはりリスクが上昇する血清リンのカットオフ値は研究の対象における腎機能によって異なっているが、末期腎不全や複合エンドポイント (末期腎不全または死亡もしくは血清 Cr 倍加) をアウトカムとした場合、正常範囲であっても血清リン値が高いほどリスクが上昇している。腎機能低下速度をアウトカムにした研究においても、血清リン値は eGFR の低下速度と直線的な正の相関が示された^{2,17,18)}。これらの一貫した結果から、血清リン値が腎予後の独立した予後予測因子であることに關しても、比較的堅牢な関係であるといえる。

これらのリスクは、特に糖尿病においてより高いことが示されている^{1,15)}。また興味深いことに、非糖尿病性 CKD を対象として行われた REIN 研究のサブ解析では、血清リン値が高いほどラミプリルによる腎保護作用が減弱されることが示唆された¹⁶⁾。

生命予後および腎機能予後のリスクを上昇させない血清リン値のカットオフ値に関しては、過去の研究結果を概観すると、腎機能によって異なる値を設定すべきかもしれない。しかし、進行した CKD に対して高いカットオフ値を設けることは、『腎機能が低下するにつれて、血清リン値の上昇が身体に及ぼす影響が小さくなる』と想定していることになり、これは生物学的に妥当ではない。したがって現時点における保存期 CKD の管理目標としては、どのステージにおいても正常範囲の血清リン値を保つように目標を設定することが望ましいと考えられる。ただし、これらはいずれも観察研究から得られた結果

であるため、推奨グレードはC1とする。いつから、何を指標としてリン制限を行うべきかに関しては、今後の重要な研究課題である。

2. リンの制限方法

リンの摂取量を少なくするためには、たんぱく質制限だけではなく、リン/たんぱく質比の高い食品や食品添加物の多い製品を避けるべきである。

保存期CKDにおけるリンの管理としては、リンの摂取制限とリン吸着薬があげられる。リンの摂取制限は、古くから骨ミネラル代謝異常の改善をもたらすことが示されている^{e)}。よく知られているように、食品中のリン含有量はたんぱく質量と高い相関を示すことから、従来は『リン制限=たんぱく質制限』という図式が示されてきた^{f)}。確かに、たんぱく質制限によっても骨ミネラル代謝異常が改善されることがいくつかのRCTで示されているが^{g~j)}、個人レベルでは、たんぱく質摂取量から推定されるリン摂取量の精度は低い^{k)}。加えて、たんぱく質不足には生命予後に対して潜在的なリスクが否定できないため、必要以上のたんぱく質制限は避けることが望ましい。リン摂取量を安全に、より多く制限するためには、一部の小魚類や乳製品、ナッツ・豆類といったリン/たんぱく質比の高い食品を避けることが重要である。

近年、加工食品やファーストフード、インスタント食品、ベーキングパウダーを使用した食品、冷凍食品、スナック菓子、コンビニ弁当や一部の清涼飲料などに含まれる食品添加物に、リン酸塩として非常に吸収効率の高い無機リンが多く存在していることが注目されている^{l~n)}。自然食品に含まれる有機リンの吸収率は40~60%であるのに対して、無機リンの吸収率は90%以上に上り^{o)}、より副甲状腺ホルモンを刺激しやすい^{p)}。アメリカの標準的な食事では1日の約3分の1、場合によっては1,000 mg/日ものリンを食品添加物として摂取しているという^{19,p,q)}。平成22年国民健康・栄養調査では日本人の平均リン摂取量は男性1,037 mg、女性900 mgと報告されているが、これは、五訂増補日本食品標準成分表を基準とした半秤量式食事記録法によって推定

されている。しかし、この食品標準成分表の妥当性を検討した研究において、計算されるリン摂取量と実際の摂取量の比は1を中心に分布するものの、その変動幅が非常に大きいことが示されており、計算値は集団レベルの評価には使えても個体レベルで使うには慎重でなければならないと結論されている^{r)}。さらに、これらの調査では調理済みの弁当類やファーストフードなどの外食に含まれるリンの量は考慮されておらず、食生活によってはより多くの量を摂取していることも考えられる。経年的に食品添加物の摂取量が増加しているにもかかわらず、多くの品目で定量表示されていないことから、実際の摂取量を正確に推定することは難しい。

この問題に対しては、透析患者に食品添加物を含んだ食事を避けるように指導することで、血清リンが0.6 mg/dL減少することがRCTで示されており¹⁹⁾、このような指導は食生活が欧米化しつつあるわが国の保存期CKD管理においても重要である。特に社会・経済状態が悪いCKD患者では、安価な加工食品やファーストフード、インスタント食品を摂取しやすく、高リン血症になりやすいことが示されている^{s)}。患者が申告する食事内容からは食品添加物の含有量が不明であるため、リン摂取量を過小評価している可能性を考慮し、臨床検査結果も併せて評価する必要がある。

なお、同量の植物性たんぱく質と動物性たんぱく質では、同じリン/たんぱく質比であっても植物性たんぱく質のほうがリンの吸収が少なく、血清リン値がより低くなることがCKD患者を対象としたクロスオーバー試験で示されている²⁰⁾。これは、ヒトが植物中のリンと結合しているフィチン酸を分解する酵素をもたず、吸収効率が悪いことが理由と考えられているが、その臨床的な有用性は今後さらに検証が必要である。

文献検索

以下のキーワードを用いて、2005年1月~2011年7月の期間で、PubMedで検索した。

キーワード：

1) リンとCKDの予後に関して

phosphorus/blood, phosphorus metabolism disor-

ders/blood, phosphates/blood, kidney diseases, chronic kidney disease

2) CKD における食事中のリンおよび食品添加物に関して

dietary phosphorus, phosphorus, dietary, food additives, kidney diseases, chronic kidney disease

■ 参考にした二次資料

- a. Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011 ; 79(12) : 1370-8.
- b. 中井滋, 政金生人, 重松隆, 他. わが国の慢性透析療法の現況(2007年12月31日現在). *日透析医学会誌* 2009 ; 42(1) : 1-45.
- c. Melamed ML, et al. Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients : a longitudinal study. *Kidney Int* 2006 ; 70(2) : 351-7.
- d. Palmer SC, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease : a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011 ; 305(11) : 1119-27.
- e. Portale AA, et al. Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 1984 ; 73(6) : 1580-9.
- f. Boaz M, et al. Regression equation predicts dietary phosphorus intake from estimate of dietary protein intake. *J Am Diet Assoc* 1996 ; 96(12) : 1268-70.
- g. Di Iorio BR, et al. Supplemented very low protein diet ameliorates responsiveness to erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney Int* 2003 ; 64(5) : 1822-8.
- h. Ihle BU, et al. The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med* 1989 ; 321(26) : 1773-7.
- i. Mircescu G, et al. Effects of a supplemented hypoprotein diet in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2007 ; 17(3) : 179-88.
- j. Malvy D, et al. Effects of severe protein restriction with keto-analogues in advanced renal failure. *J Am Coll Nutr* 1999 ; 18(5) : 481-6.
- k. Agarwal A, et al. More on predicting dietary phosphorus intake. *J Am Diet Assoc* 1997 ; 97(6) : 583-4.
- l. Kalantar-Zadeh K, et al. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5(3) : 519-30.
- m. Sarathy S, et al. Fast food, phosphorus-containing additives, and the renal diet. *J Ren Nutr* 2008 ; 18(5) : 466-70.
- n. Sherman RA, et al. Phosphorus and potassium content of enhanced meat and poultry products : implications for patients who receive dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4(8) : 1370-3.

- o. Sullivan CM, et al. Phosphorus-containing food additives and the accuracy of nutrient databases : implications for renal patients. *J Ren Nutr* 2007 ; 17(5) : 350-4.
- p. Bell RR, et al. Physiological responses of human adults to foods containing phosphate additives. *J Nutr* 1977 ; 107(1) : 42-50.
- q. Coates PM, et al. *Encyclopedia of Dietary Supplements*. NY : Marcel Dekker. 2005.
- r. Sakurai K, et al. Agreement of estimated values with measured values in dietary intakes of minerals : A validation study in Japan. *J Food Comp Anal* 2008 ; 21(1) : 26-34.
- s. Gutierrez OM, et al. Low socioeconomic status associates with higher serum phosphate irrespective of race. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21(11) : 1953-60.

■ 参考文献

1. Bellasi A, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 883-91.(レベル 4)
2. Voormolen N, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 2909-16.(レベル 4)
3. Kestenbaum B, et al. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 520-8.(レベル 4)
4. Eddington H, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 2251-7.(レベル 4)
5. Kovesdy CP, et al. *Clin Nephrol* 2010 ; 73 : 268-75.(レベル 4)
6. Connolly GM, et al. *Transplantation* 2009 ; 87 : 1040-4.(レベル 4)
7. Moore J, et al. *Clin Transplant* 2011 ; 25 : 406-16.(レベル 4)
8. Tonelli M, et al. *Circulation* 2005 ; 112 : 2627-33.(レベル 4)
9. Abramowitz M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1064-71.(レベル 4)
10. Dhingra R, et al. *Arch Intern Med* 2007 ; 167 : 879-85.(レベル 4)
11. Larsson TE, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010 ; 30 : 333-9.(レベル 4)
12. Menon V, et al. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 455-63.(レベル 4)
13. Murtaugh MA, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 990-6.(レベル 4)
14. Smith DH, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 166-74.(レベル 4)
15. Schwarz S, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 825-31.(レベル 4)
16. Zoccali C, et al. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 1923-30.(レベル 4)
17. O'Seaghdha CM, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 2885-90.(レベル 4)
18. Chue CD, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 2576-82.(レベル 4)
19. Sullivan C, et al. *JAMA* 2009 ; 301 : 629-35.(レベル 2)
20. Moe SM, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 257-64.(レベル 3)

4

CKD と高血圧・心血管合併症

CQ 1 高血圧は CKD の進展に影響を及ぼすか？

- 高血圧は CKD の発症・進展に影響を及ぼす。

背景・目的

二次性高血圧のなかでは、CKD に伴う腎実質性高血圧の頻度が最も高く、高血圧の重症化とともに CVD の発症率は増加する。そのため CKD 合併高血圧においては、特に 24 時間にわたる厳格な降圧が不可欠とされている。高血圧の予防、発見、診断および治療に関する米国合同委員会の第 7 次報告 (JNC-7)^{a)} や欧州高血圧学会/欧州心臓病学会 (ESH/ESC) の高血圧管理ガイドライン^{b)}、世界保健機関/国際高血圧学会 (WHO/ISH) の高血圧管理ガイドライン^{c)}、日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン 2009 (JSH2009)^{d)}、CKD における血圧管理に関する国際的なガイドラインである KDIGO-BP ガイドライン^{e)}、日本腎臓学会の一般医向けガイドライン CKD 診療ガイド 2012^{f)} では、CKD 合併高血圧における血圧管理・降圧治療のあり方について解説されている。

一方、高血圧自体が CKD を悪化させる悪循環の存在が推察されるが、これらについてエビデンスの検索を行った。

解説

高血圧は CKD の原因となり、CKD の病態を悪化させる。逆に CKD が高血圧の原因ともなり、高血圧の重症化の要因となる。MRFIT 研究や近年の地域住民を対象とした前向きコホート研究では、男女を問わず高血圧は末期腎不全の発症リスクであった¹⁻⁶⁾。収縮期血圧が 10 mmHg 上昇するごとに末期

腎不全の発症は 20~30% 上昇し⁴⁾、また 10 年間で G1, G2 区分の CKD を発症する危険率 (ハザード比) は、軽症 (I 度) 高血圧では 1.21~1.67、中等症 (II 度) 高血圧以上では 1.73~2.17 と上昇する⁵⁾。さらに CKD を伴わない高血圧患者を対象とした観察研究でも、降圧が不十分な患者では腎機能障害が進行した⁷⁾。また、高血圧発症前 (正常高値血圧) の患者においても CKD のリスクになることがわが国においても示されている^{6,8)}。したがって、高血圧の早期発見と適切な降圧治療により CKD の進行と末期腎不全への進展を予防することが重要となる。

文献検索

PubMed (キーワード: chronic kidney disease, hypertension) にて、2011 年 7 月までの文献を対象として検索し、検索結果のなかから本 CQ に関する論文を選択した。2012 年 2 月にわが国の住民を対象として、正常高値血圧が CKD のリスクとなる観察研究の結果が文献 8 にて報告されたために採用した。

参考にした二次資料

- Chobanian AV, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560-72.
- Mancia G, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1751-62.
- Whitworth JA, et al. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. J Hypertens 2003;

- 21 : 1983-92.
- d. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会, 高血圧治療ガイドライン 2009 年版 (JSH 2009), 東京: ライフサイエンス出版.
- e. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. KDIGO Blood Pressure Work Group. *Kidney Int* 2012 ; 2(Suppl) : 337-414.
- f. 日本腎臓学会 CKD ガイド改訂委員会, CKD 診療ガイド 2012. 東京: 東京医学社, 2012.
2. Klag MJ, et al. *JAMA* 1997 ; 277 : 1293-8.(レベル 4)
3. Reynolds K, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1928-35.(レベル 4)
4. Tozawa M, et al. *Hypertension* 2003 ; 41 : 1341-5.(レベル 4)
5. Yamagata K, et al. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 159-66.(レベル 4)
6. The Centers for Disease Control and Prevention Chronic Kidney Disease Surveillance Team. *Hypertension* 2010 ; 55 : 1102-9.(レベル 4)
7. Vupputuri S, et al. *Hypertension* 2003 ; 42 : 1144-9.(レベル 4)
8. Yano Y et al. *Kidney Int* 2012 ; 81 : 293-9.(レベル 4)

参考文献

1. Klag MJ, et al. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 13-8.(レベル 4)

CQ 2 CKD において降圧療法は推奨されるか？

推奨グレード A CKD 進行および CVD 発症を抑制するために、CKD に合併する高血圧の降圧療法を推奨する。

糖尿病合併 CKD の降圧目標は、

推奨グレード B すべての A 区分において、130/80 mmHg 未満を推奨する。

糖尿病非合併 CKD の降圧目標は、

推奨グレード A すべての A 区分において、140/90 mmHg 未満に維持するよう推奨する。

推奨グレード C1 A2, A3 区分では、より低値の 130/80 mmHg 未満を目指すことを推奨する。

背景・目的

降圧療法が、CKD 進行の抑制および CVD 発症リスクや死亡リスクを軽減する多くのエビデンスが報告されている。CVD 発症の効率的な抑制のためには、CKD 合併高血圧においては 24 時間にわたる厳格な降圧が不可欠とされている。CKD 診療ガイドライン 2009, JSH2009 において CKD の降圧目標として、CKD 進行の抑制および CVD 発症リスクや死亡リスクの軽減の観点から、130/80 mmHg 未満が推奨されていた^{a,b)}。特に尿蛋白が 1 g/日以上の場合には、さらに低い 125/75 mmHg 未満を降圧目標にすべきとされていた。CVD のうち脳卒中抑制のためには収縮期血圧 130 mmHg 未満への降圧は有効とされる一方、冠動脈疾患では拡張期血圧の過度の低

下により、逆に心筋梗塞や死亡率が増加する懸念が J カーブ現象として報告されている¹⁾。さらに動脈硬化病変が高度の CKD では過剰降圧による AKI のリスクも懸念されている。そこで最近の KDIGO-BP ガイドラインでは、降圧目標は糖尿病合併の有無にかかわらず A1 区分では 140/90 mmHg 以下、A2, A3 区分では 130/80 mmHg 以下とされ^{c)}、また、日本腎臓学会の一般医向け CKD 診療ガイド 2012 では、年齢および糖尿病合併、蛋白尿合併の有無にかかわらず 130/80 mmHg 以下が降圧目標とされた^{d)}。

本 CQ2 では、降圧療法が CKD の進行自体を抑制するのか、また合併する CVD を抑制するのか、さらにそのための降圧目標についてのエビデンスについて検索を行った。

解 説

1. 降圧療法の推奨

CKD における降圧療法の目的は、CKD 進行の抑制および CVD 発症リスクや死亡リスクの軽減である。多くの解析により、血圧レベルに応じて GFR の低下速度が遅くなることが示されており^{2,3)}、降圧療法が CKD 進行を抑制することは明らかである。また糖尿病性腎症の観察研究では、収縮期血圧が低いほど CVD 合併や死亡の少ないことが示されているが^{4,5)}、以下に示す多くのエビデンスからも、降圧目標に関しては 140/90 mmHg 未満への降圧療法が CVD 発症リスクや死亡リスクを軽減することは明らかであり、推奨される。しかし特に糖尿病非合併 CKD においては、より厳格な降圧目標(130/80 mmHg 未満)の意義に関しては必ずしも明らかではない。

2. 糖尿病合併 CKD における CKD 進行抑制と CVD 発症抑制のための降圧療法

まず、糖尿病合併 CKD における CKD 進行抑制からみた降圧目標のエビデンスを検証する。海外での ADVANCE 研究では、目標血圧 130/80 mmHg 未満への降圧が CKD 進行抑制に有効であり⁵⁾、国内での A1、A2 区分の糖尿病合併 CKD を対象とした観察研究でも、収縮期血圧 130 mmHg 未満への降圧群では CKD 進行抑制がみられた⁶⁾。一方、複数の心血管リスクを有する 40 歳以上の 2 型糖尿病患者を対象とした海外の ACCORD 研究では、対象に約 40% のアルブミン尿を有する CKD も含まれるが、厳格降圧群(目標収縮期血圧 120 mmHg 未満)と通常降圧群(目標収縮期血圧 140 mmHg 未満)との間で CKD 進行抑制への効果については、アルブミン尿減少は厳格降圧群のほうが良好であったが、eGFR 維持については通常降圧群のほうが良好との相反する結果が得られた⁷⁾。

次に、糖尿病合併 CKD における CVD 合併抑制からみた降圧目標のエビデンスであるが、前述の ACCORD 研究では、厳格降圧群と通常降圧群との間で複合 CVD イベントでは抑制効果に差がなかったが、脳卒中については、厳格降圧群における有意

な発症抑制が認められた⁷⁾。ACCORD 研究を含む海外での糖尿病・耐糖能障害に対する 13 介入試験を対象としたメタ解析でも、収縮期血圧 130 mmHg 未満への降圧による脳卒中リスク低下が認められた⁸⁾。また、介入研究のサブ解析では、海外での 2 型糖尿病顕性腎症合併高血圧を対象とした IDNT 研究では、試験期間中の収縮期血圧が 121~130 mmHg の場合に総死亡のリスクが最も低かったが、121 mmHg 未満では逆に総死亡の増加がみられた⁹⁾。CKD 対象ではないが、糖尿病を合併した冠動脈疾患を対象とした INVEST 研究のサブ解析では、厳格降圧群(目標収縮期血圧 130 mmHg 未満)と通常降圧群(目標収縮期血圧 140 mmHg 未満)との間で複合 CVD イベントの発症率に有意差がみられなかったが、試験期間中の収縮期血圧別の総死亡率については、収縮期血圧 110 mmHg 未満の群において総死亡率の有意な増加が認められた¹⁰⁾。同様に CKD 対象ではないが、国内の糖尿病合併高血圧患者を対象とした Challenge-DM 研究では、診察室血圧が 130/80 mmHg 未満に管理された群では、130/80 mmHg 以上の群に比較して複合 CVD イベントが有意に抑制されていた¹¹⁾。

これらのエビデンスをもとに、糖尿病合併 CKD における降圧目標として、CKD 進行抑制効果および脳卒中を中心とした CVD 抑制効果のバランスを重視し、A 区分にかかわらず 130/80 mmHg 未満を推奨グレード B とした。

3. 糖尿病非合併 CKD における降圧療法

1) CKD 進行抑制のための降圧療法

糖尿病非合併 CKD における CKD 進行抑制からみた降圧目標のエビデンスについては、糖尿病非合併 CKD を主な対象として、厳格降圧群(目標血圧 125/75 mmHg 未満(平均動脈圧 92 mmHg 未満))と通常降圧群(目標血圧 140/90 mmHg 未満(平均動脈圧 107 mmHg 未満))の腎機能低下速度を比較した MDRD 研究の本解析では、腎機能低下速度、および ESKD と死亡について厳格降圧群の優位性は認められなかった¹²⁾。また、腎硬化症を対象とした AASK 研究の本解析においても、蛋白尿合併の有無にかかわらず、厳格降圧群(目標血圧 125/75 mmHg 未満

(平均動脈圧 92 mmHg 未満)の通常降圧群(目標血圧 140/90 mmHg 未満(平均動脈圧 107 mmHg 未満))に対する腎機能低下速度の抑制効果は認められなかった¹³⁾。さらに、尿蛋白 1 g/日以上を有する糖尿病非合併 CKD を対象とした REIN-2 研究においても、あらかじめ ACE 阻害薬で拡張期血圧 90 mmHg 未満への降圧療法を行うと、ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬の追加投与で 130/80 mmHg 未満への厳格な降圧療法を行っても、末期腎不全のリスクはそれ以上減じなかった¹⁴⁾。CKD G3~G5 区分を対象とした KEEP 観察研究では、130~139 mmHg の収縮期血圧帯が末期腎不全への進行率が最も低く、130 mmHg 未満での末期腎不全への進行率の減少は認められなかった¹⁵⁾。これらのエビデンスは、糖尿病非合併 CKD 全体において、CKD 進行抑制の点では少なくとも 140/90 mmHg 未満を降圧目標とするは強く推奨される(推奨グレード A)と考えられるが、一律的な 130/80 mmHg 未満への厳格降圧の必要性を支持するものではない。

一方、MDRD 本研究後のサブ解析では、尿蛋白 0.25g/日以上では厳格降圧群において蛋白尿の増加が抑制され、さらに尿蛋白 1 g/日以上では腎機能低下速度の抑制が観察された¹⁶⁾。また、CKD の進行を検討した 11 件の RCT の患者データを用いた回帰分析では、収縮期血圧 110~129 mmHg および蛋白尿 2 g/日未満に管理できた症例で最も腎機能障害進行が緩徐であった³⁾。この解析では、収縮期血圧 130 mmHg 未満に達しなかった症例で尿蛋白 1 g/日以上の場合腎機能障害が進行したが、1 g/日未満の場合には進行を認めなかった。そして、本研究終了後の MDRD Extension コホート解析では、全体および尿蛋白 1 g/日以上において ESKD と死亡について厳格降圧群の優位性が認められた¹⁷⁾。AASK Extension コホート解析では、蛋白尿合併症例(尿蛋白/Cr 比>0.22, 尿蛋白>0.3 g/日に相当)では厳格降圧群(目標血圧 125/75 mmHg 未満(平均動脈圧 92 mmHg 未満))のほうが通常降圧群(目標血圧 140/90 mmHg 未満(平均動脈圧 107 mmHg 未満))よりも腎機能低下速度の抑制効果が認められたが、蛋白尿非合併例では厳格降圧群の通常降圧群に対する優位性は認められなかった¹⁸⁾。さらに、糖尿病非合併

CKD を対象とした 3 つの本研究(MDRD, REIN-2, AASK)と 2 つの本研究後のコホート研究(MDRD, AASK)を対象とした解析でも、全体では厳格降圧群(目標血圧 125~130/75~80 mmHg 未満)と通常降圧群(目標血圧 140/90 mmHg 未満)で両群間に腎イベント発生の有意差は認めなかったが、蛋白尿合併例で、厳格降圧群では通常降圧群に比較して腎イベントの抑制傾向が認められた¹⁹⁾。これらのエビデンスから、糖尿病非合併 CKD のなかで、A2, A3 区分においては 130/80 mmHg 未満への厳格降圧を目指すことを推奨した(推奨グレード C1)。

2) CVD 発症抑制のための降圧療法

CKD では心筋梗塞、そして脳卒中リスクが有意に増加することが国内の大規模疫学試験から明らかにされている^{20~22)}。降圧目標を考えるうえで重要なことは、CVD の疾患別割合(特に心筋梗塞と脳卒中中の死因に占める比率)が米国・西欧と日本とでは異なることである⁹⁾。米国や西欧では相対的に心筋梗塞が脳卒中よりも多いが、日本では高血圧の影響は心筋梗塞よりも脳卒中により特異的であり、脳卒中罹患率は心筋梗塞罹患率よりも男性で 3~6 倍、女性では 4~12 倍である¹⁾。例えば、一般住民を対象として血圧と CVD(心筋梗塞、脳卒中)発症との関連について 40 万人規模の国際コホート研究において検討した結果では、白人では相対的に心筋梗塞が多く、収縮期血圧 120 mmHg 未満での更なる CVD 減少はなかった。しかし日本人を含むアジア人では相対的に脳卒中が多く、収縮期血圧 110 mmHg 台では脳卒中減少に伴う更なる CVD 減少が認められている²³⁾。JALS 0 次研究に参加した 21 コホートのうち、血清 Cr 値を測定していた 10 地域コホートの 40~89 歳の 30,657 例を 7.4 年間追跡した研究では、CKD においても、血圧レベルの低下に伴って、CVD 発症リスクおよび全死亡リスクは直線的に低下した²⁰⁾。介入試験では、海外の CVD 高リスク患者を対象とした ONTARGET 研究のサブ解析では、試験期間中の収縮期血圧 126~130 mmHg 近辺が脳卒中以外の心筋梗塞などの CVD 発症のリスクが最も低かったが、脳卒中については、試験期間中の収縮期血圧 112~121 mmHg 近辺が最もリスクが低く¹⁾、特に正常腎機能では厳格な降圧が、特に脳卒中の抑制には重要

とされている。海外での正常腎機能とCKD G3~G4区分(eGFR 60 mL/分/1.73m²未満のみで定義)を対象として脳卒中の発症頻度を比較した観察研究(ARIC研究とCHS研究)においては、正常腎機能では120 mmHg未満の収縮期血圧帯(補正後)で脳卒中リスクが最小となったのに対して、CKDでは120~129 mmHgの収縮期血圧帯(補正後)が最も脳卒中中のリスクが低かった²⁴⁾。そして、CKDでは収縮期血圧120 mmHg未満および130 mmHg以上では有意な脳卒中リスクの増加が観察されており²⁴⁾、CKDでは脳卒中についても、120 mmHg未満という低いレベルではリスクが上昇する可能性が否定できない。一方、Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study(PROGRESS)²⁵⁾には日本人や中国人など多くのアジア人が含まれているのが特徴であるが、このサブ解析の成績によれば、PROGRESSの対象となった脳血管障害6,105例のうち、CKD合併患者1,757例(eGFR 60 mL/分/1.73m²未満のみで定義)を解析したところ、CKD合併患者では非合併患者と同様に、ベースラインの血圧レベルにかかわらず、降圧により脳卒中中のリスクは低下していたことが示されている。血圧達成レベルと脳卒中発症率の関係では、収縮期140 mmHg未満の降圧では脳卒中発症率低下効果は鈍化していたが、非CKD群と同様にCKD群においても、120 mmHg未満の血圧下降でも脳卒中発症率が上昇することはなかった。

これら糖尿病非合併CKDにおけるCVDの予防に関するエビデンスは、すべて観察研究かランダム化比較試験のサブ解析であり、高いエビデンスレベルではない。したがって、糖尿病非合併CKDにおいて、CVDの予防の面から降圧目標として130/80 mmHg未満を推奨するためには、CKDにおける脳卒中を中心としたCVD抑制のための降圧目標に関する更なるエビデンスの集積が必要と考えられた。

3)まとめ

以上から糖尿病非合併CKDの降圧目標は、エビデンスレベルと推奨グレードに基づき階層化して提示することとした。すなわち、CKDの進行抑制およびCVDの発症抑制の両面から、すべてのA区分において、少なくとも140/90 mmHg未満を降圧目標とすることが強く推奨される(推奨グレードA)。一

方、糖尿病非合併CKDでも蛋白尿を合併する場合(A2, A3区分)では、推奨グレードC1ではあるが、より低値の130/80 mmHg未満の降圧を目指すことを推奨した。これは、次項で説明する一般医家向けのCKD診療ガイド2012とは構造的に異なるものであるが、腎臓専門医を対象とするCKD診療ガイドライン2013では、現状で評価しうる各エビデンスレベルを重視し、改訂委員会のコンセンサスとして、糖尿病非合併CKDにおける降圧目標を病態に応じて推奨することとしたものである。

4. KDIGO-Blood Pressure (BP) ガイドライン、CKD 診療ガイド 2012 との降圧目標の相違の理由

CKD合併高血圧における適切な降圧目標に関しては必ずしも明らかではなく、種々の議論がある状況である。最近公表されたKDIGO-BPガイドラインでは、A1区分の糖尿病非合併および合併CKDの降圧目標はともに140/90 mmHg以下、A2, A3区分の糖尿病非合併および合併CKDではともに130/80 mmHg以下の降圧目標値が示された^{c)}。これは、CKDの進行抑制に対して上述のエビデンスから提起されうるものであるが、CVDの発症抑制に関しても、厳格降圧によるエビデンスが必ずしも十分とはいえないことを反映したものと考えられる。それに対して先に公表された一般医向けのCKD診療ガイド2012では、KDIGO-BPガイドラインでの降圧目標を尊重しつつも、わが国では脳卒中が多いという特徴も考慮し、CKD進行および脳卒中を中心としたCVD抑制のための降圧目標として、年齢や糖尿病合併の有無、アルブミン尿・蛋白尿の程度にかかわらず、降圧目標を一律に診察室血圧130/80 mmHg以下に設定した^{d)}。その際、KDIGO-BPガイドラインの表記も尊重して、降圧目標値の表記をこれまでの130/80 mmHg未満から130/80 mmHg以下とした。また、降圧目標に130/80 mmHgを含むことで、130/80 mmHgを目指した降圧も可とし、130/80 mmHg程度の患者に降圧薬を追加することを強制しないことも意図したものである。しかしJSH2009, JNC7, ESC/ESH2007をはじめ多くの高血圧ガイドラインにおいては、成人血圧値の分類

上, 140/90 mmHg 以上が高血圧と定義され, それぞれの数値未満が降圧目標値とされてきた. そこで, CKD 診療ガイドライン 2013 改訂委員会は日本高血圧学会とも協議し, 「未満」と「以下」の相違による無用な混乱は避けるべきと判断し, 本 CKD ガイドラインの降圧目標値の表記は「以下」ではなく, 「未満」とした.

5. テーラーメイド降圧療法の重要性

最近では患者の年齢, 血圧日内変動, 季節性血圧変動に応じたテーラーメイド降圧治療の重要性が指摘されている. 例えば, 高度の尿蛋白を呈することが多い腎炎の若年・中年 CKD では, まず RA 系阻害薬を第一選択薬とした降圧療法が勧められる. そして, A1, A2 区分の尿蛋白量を目標として, 注意深く RA 系阻害薬を増量するが, その際, 過剰降圧による低血圧症状や eGFR の 30% 以上の低下などに注意する(本章の CQ 4 を参照のこと). そして, 最近では季節性血圧変動が高血圧や CKD の病態を悪化させる可能性も懸念されている. さらに, 特に高齢者 CKD では個別的な降圧療法の重要性が指摘されており^{c,d,g}, これに関しては第 20 章 CQ 7 を参照されたい.

CKD 診療ガイド 2012 においては, 急性腎障害予防も目的とした安全面への配慮から, 特に高齢者 CKD 患者において収縮期血圧 110 mmHg 未満への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することを推奨している. しかし, Jカーブ現象の存在や下限値については報告によって一定せず, 現段階では, エビデンスに基づいた降圧下限値の設定は困難と判断し, ステートメントに下限値は記載しないこととした. 個々の患者の状態によって降圧に伴う低血圧症状や臓器の虚血症状を判断し, 各専門医の判断で個々の下限値を定めるべきである.

■ 文献検索

PubMed(キーワード: chronic kidney disease, antihypertensive treatment)にて, 2011 年 7 月までの文献を対象として検索し, 検索結果のなかから本 CQ に関する論文を選択した. 2012 年 4 月に, 観察

研究ではあるが収縮期血圧管理別の糖尿病合併 CKD の CKD 進行抑制効果が国内で検討された結果として, 文献 6 が報告されたために採用した. また文献 15 も追加採用した.

■ 参考にした二次資料

- a. 日本腎臓学会 CKD 診療ガイドライン改訂委員会. CKD 診療ガイドライン 2009. 東京: 東京医学社, 2009.
- b. 日本高血圧学会治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2009(JSH2009). 東京: ライフサイエンス出版, 2009.
- c. KDIGO Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012 ; 2(Suppl) : 337-414.
- d. 日本腎臓学会 CKD ガイド改訂委員会. CKD 診療ガイド 2012. 東京: 東京医学社, 2012.
- e. Kim AS, et al. Global variation in the relative burden of stroke and ischemic heart disease. *Circulation* 2011 ; 124 : 314-23.
- f. Ueshima H. Explanation for the Japanese paradox : prevention of increase in coronary heart disease and reduction in stroke. *J Atheroscler Thromb* 2007 ; 14 : 278-86.
- g. Aronow WS, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly : a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2011 ; 5 : 259-352.
- h. Campbell KH, et al. Kidney disease in the elderly : update on recent literature. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008 ; 17 : 298-303.

■ 参考文献

1. Sleigh P, et al. *J Hypertens* 2009 ; 27 : 1360-9.(レベル 2)
2. Bakris GL, et al. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 : 646-61.(レベル 4)
3. Jafar TH, et al. *Ann Intern Med* 2003 ; 139 : 244-52.(レベル 4)
4. Adler AI, et al. *BMJ* 2000 ; 321 : 412-9.(レベル 4)
5. ADVANCE Collaborative Group. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 883-92.(レベル 2)
6. Uzu T, et al. *J Am Soc Hypertens* 2012 ; 6 : 124-31.(レベル 4)
7. Cushman WC, et al. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1575-85.(レベル 2)
8. Bangalore S, et al. *Circulation* 2011 ; 123 : 2799-810.(レベル 1)
9. Pohl MA, et al. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 3027-37.(レベル 2)
10. Cooper-DeHoff RM, et al. *JAMA* 2010 ; 304 : 61-8.(レベル 2)
11. Kawamori R, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2009 ; 83 : 241-8.

- (レベル 4)
12. Klahr S, et al. N Engl J Med 1994 ; 330 : 877-84.(レベル 2)
 13. Wright JT Jr, et al. JAMA 2002 ; 288 : 2421-31.(レベル 2)
 14. Ruggenti P, et al. Lancet 2005 ; 365 : 939-46.(レベル 2)
 15. Peralta CA, et al. Arch Intern Med 2012 ; 172 : 41-7.(レベル 4)
 16. Peterson JC, et al. Ann Intern Med 1995 ; 123 : 754-62.(レベル 2)
 17. Sarnak MJ, et al. Ann Intern Med 2005 ; 142 : 342-51.(レベル 2)
 18. Appel LJ, et al. N Engl J Med 2010 ; 363 : 918-29.(レベル 4)
 19. Upadhyay A, et al. Ann Intern Med 2011 ; 154 : 541-8.(レベル 4)
 20. Ninomiya T, et al. Circulation 2008 ; 118 : 2694-701.(レベル 4)
 21. Irie F, et al. Kidney Int 2006 ; 69 : 1264-71.(レベル 4)
 22. Kokubo Y, et al. Stroke 2009 ; 40 : 2674-9.(レベル 4)
 23. Lawes CM, et al. J Hypertens 2003 ; 21 : 707-16.(レベル 4)
 24. Weiner DE, et al. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 960-6.(レベル 4)
 25. Ninomiya T, et al. Kidney Int 2008 ; 73 : 963-70.(レベル 2)

CQ 3

CKD の高血圧において食塩摂取制限は推奨されるか？

推奨グレード B CKD では腎機能障害の進行抑制が期待できるため、6 g/日未満の食塩摂取制限を推奨する。

推奨グレード C2 CKD では死亡率や腎機能障害を悪化させる可能性があるため、3 g/日未満の食塩摂取制限は推奨しない。

背景・目的

減塩による降圧効果は明らかである。腎実質性高血圧では、体液量・体内 Na 量の増加にもかかわらずレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RA 系) や交感神経系は活性化され、恒常性が破綻した状態に陥る。RA 系の亢進は、全末梢血管抵抗の増大、Na・水貯留、残存ネフロンの糸球体内圧上昇をもたらす (糸球体高血圧)、その結果蛋白尿が生じ、腎障害 (糸球体硬化、腎間質の線維化) は進展する。したがって、腎実質性高血圧の昇圧機転には、体内 Na 量・体液量増大の volume factor と、RA 系、交感神経系など血管収縮系の両者の亢進が関与する。

CKD の進展に対する減塩の効果や、減塩の目標値にかかわるエビデンスの検索を行った。

解説

一般人を対象とした DASH-Sodium 研究では、食事内容にかかわらず食塩制限の程度に従って、血圧が低下した¹⁾。また食塩制限には尿蛋白の減少や腎機能障害の進行抑制が認められる²⁻⁷⁾。糖尿病非合併

CKD では、ACE 阻害薬単独療法中をベースとして、目標食塩摂取量 12 g/日、および目標食塩摂取量 3 g/日とした場合、そして ACE 阻害薬と ARB の併用療法のもとで、目標食塩摂取量 12 g/日、および目標食塩摂取量 3 g/日とした場合の 4 つの条件下での降圧効果と尿蛋白量減少効果を比較検討した HONEST 介入研究では、食塩 3 g/日摂取目標とした場合において、ACE 阻害薬単独投与、ACE 阻害薬と ARB 併用投与のいずれにおいても収縮期血圧の低下と蛋白尿の減少を認め、減塩の効果は RA 系阻害薬の併用効果よりも強力であった⁴⁾。また、糖尿病非合併 CKD を対照とした REIN 研究、REIN-2 研究のサブ解析では、Na 摂取量が多い場合 (食塩摂取量 14 g/日以上) には ACE 阻害薬による CKD 進行抑制効果が著しく阻害されることが報告された⁵⁾。さらに、糖尿病合併 CKD では、RENAAL 研究と IDNT 研究のサブ解析において、対照治療群と比較して ARB 治療群の腎イベントと CVD イベントの改善効果は Na 摂取量が少ない場合により良好に認められた⁶⁾。

以上より、十分な降圧を図るためには食塩制限が推奨され、その結果として腎機能障害の進行抑制が

期待できる^{a)}。CKD のステージによらず、食塩の目標摂取量は 3 g/日以上 6 g/日未満とされる。一方、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。一般住民を対象に 7.9 年間観察したコホート研究では、尿中 Na 排泄 50 mmol/日(食塩 3 g/日相当)を下限とする低値群では、男性 159 mmol/日(食塩 9.4 g/日相当)、女性 127 mmol/日(食塩 7.4 g/日相当)を下限とする群に比較して CVD 死亡の上昇が認められている⁷⁾。また 1 型糖尿病では、尿中 Na 排泄 50 mmol/日(食塩 3 g/日相当)以下で死亡率が明らかに上昇していた⁸⁾。ともに CKD を対象とした試験ではないが、特に高齢者における過度の塩分制限は、食欲を低下させ、脱水状態の助長による腎機能の悪化が懸念される。以上より、少なくとも現時点では、3 g/日未満にしないことが安全であると考えられ、推奨グレード C2 とした。塩分制限が困難なときには少量の利尿薬を併用してもよい。サイアザイド系利尿薬(サイアザイド類似薬を含む)(CKD G1~G3 区分)やループ利尿薬(フロセミド、トラセミド、アゾセミド)(CKD G4, G5 区分)を併用することで、塩分排泄を促進できる。しかし、腎機能低下、低カリウム血症や高尿酸血症、糖・脂質代謝異常、脱水に対する注意が必要であり、特に 3 g/日未満の場合は留意すべきである^{7,8)}。

なお、ここで示す食塩量は付加食塩量ではなく、全食品中に含まれる Na から換算した食塩量である。

■ 文献検索

PubMed(キーワード: chronic kidney disease,

Na, diet)にて、2011 年 7 月までの文献を対象として検索し、検索結果のなかから本 CQ に関する論文を選択した。2012 年 1 月に糖尿病非合併 CKD 対象の REIN 研究と REIN-2 研究のサブ解析において、Na 摂取量と ACE 阻害薬の CKD 進行抑制効果との関係を検討した文献 5 が報告されたために採用し、2012 年 8 月に糖尿病合併 CKD 対象の RENAAL 研究と IDNT 研究のサブ解析において、Na 摂取量と ARB の CKD 進行抑制効果と CVD 合併抑制効果との関係を検討した文献 6 が報告されたために採用した。

■ 参考にした二次資料

- a. KDIGO CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013 ; 3(Suppl) : 73-90.

■ 参考文献

1. Sacks FM, et al. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 3-10.(レベル 2)
2. Swift PA, et al. *Hypertension* 2005 ; 46 : 308-12.(レベル 2)
3. Cianciaruso B, et al. *Miner Electrolyte Metab* 1998 ; 24 : 296-301.(レベル 4)
4. HONEST (Holland NEphrology Study) Group. *BMJ* 2011 ; 343 : d4366.(レベル 2)
5. Vegter S, et al. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 165-73.(レベル 4)
6. Lambers Heerspink HJ, et al. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 330-7.(レベル 4)
7. Stolarz-Skrzypek K, et al. *JAMA* 2011 ; 305 : 1777-85.(レベル 4)
8. Thomas MC, et al. *Diabetes Care* 2011 ; 34 : 861-6.(レベル 4)

CQ 4

CKD における高血圧治療の第一選択薬は何が推奨されるか？

糖尿病合併 CKD の第一選択薬は、

推奨グレード C1 A1 区分では、RA 系阻害薬を推奨する。

推奨グレード A A2, A3 区分では、RA 系阻害薬を推奨する。

糖尿病非合併 CKD の第一選択薬は、

推奨グレード B A1 区分では RA 系阻害薬、Ca 拮抗薬あるいは利尿薬を推奨する。

推奨グレード B A2, A3 区分では、RA 系阻害薬を推奨する。

背景・目的

CKD ガイドライン 2009 では、CKD の降圧には、原則として RA 系阻害薬を第一選択薬として用いることが示されていた。RA 系阻害薬は糖尿病合併および非合併 CKD でも蛋白尿を伴う場合、これを減少させ、腎機能障害の進行を抑制することが示されている。また腎実質性高血圧の昇圧機転には、体内 Na 量・体液量増大と、RA 系、交感神経系の亢進が関与しており、RA 系阻害薬や RA 系阻害薬と利尿薬併用の有効性が示唆される。また、長時間作用型 Ca 拮抗薬は、動脈硬化の程度の強い CVD の高リスク症例での効果が示されている。

CKD における高血圧治療の第一選択薬は RA 系阻害薬かどうか、また他の降圧薬として Ca 拮抗薬、利尿薬の位置づけに関するエビデンスについて検索を行った。

解説

1. 糖尿病合併 CKD の高血圧治療の第一選択薬

糖尿病合併 CKD においては微量アルブミン尿 (A2 区分：早期腎症) の段階から RA 系阻害薬を第一選択薬とする。RA 系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、すなわち尿蛋白・アルブミン排泄量が多いほど期待できる^{ab,1)}。また、RENAAL 研究と IDNT 研究を併せたサブ解析では、試験期間中のアルブミン尿改善効果が良好なほど

CVD イベント抑制効果も良好であった²⁾。一方、BENEDICT 研究³⁾、ROADMAP 研究⁴⁾において、2 型糖尿病正常アルブミン尿患者に対する RA 系阻害薬投与が微量アルブミン尿への進展を抑制することも報告されているが、正常蛋白尿(正常アルブミン尿)の糖尿病合併 CKD において、RA 系阻害薬と他の降圧薬の優劣を決める十分なエビデンスは認めない。したがって、糖尿病合併 CKD の第一選択薬について、A2, A3 区分では推奨グレード A として RA 系阻害薬を推奨する一方、A1 区分では推奨グレード C1 として RA 系阻害薬を推奨することとした。

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⁵⁾。例えば、RA 系阻害薬を第一選択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(サイアザイド類似薬を含む)(CKD G1~G3 区分)、ループ利尿薬(CKD G4, G5 区分)による併用療法を考慮する。効果不十分な場合にはループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬の併用も認められる。しかし、eGFR の低下や低ナトリウム血症、低カリウム血症には十分注意する必要がある。

2. 糖尿病非合併 CKD の高血圧治療の第一選択薬

A1 区分(正常蛋白尿)の糖尿病非合併 CKD では、RA 系阻害薬の優位性は証明されていない。高リスク高血圧患者を対象とした介入試験の ALLHAT 研究の長期解析でも、心血管死亡、脳卒中、末期腎不

全などの抑制効果は、ACE 阻害薬、Ca 拮抗薬、サイアザイド系利尿薬で同等であった⁶⁾。したがって、糖尿病非合併 CKD の A1 区分における第一選択薬として、RA 系阻害薬、Ca 拮抗薬、利尿薬を推奨する(推奨グレード B)。一方 A2, A3 区分(軽度以上の蛋白尿)の糖尿病非合併 CKD では、RA 系阻害薬による腎保護効果が期待されるため積極的に使用すべきである^{a,7~11)}。日本人の高リスク高血圧を対象とした CASE-J 研究のサブ解析でも、CKD のうち G4 区分かつ尿蛋白定性 1+ 以上の患者群においては、ARB 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¹²⁾。したがって、糖尿病非合併 CKD の A2, A3 区分における第一選択薬として、RA 系阻害薬を第一選択薬として推奨する(推奨グレード B)。なお、腎硬化症対象の AASK 研究の全体解析では、降圧療法による尿蛋白量低下の程度が腎機能障害の進行を規定する独立した因子であり、蛋白尿を有する群(尿蛋白/Cr 比 >0.22 、尿蛋白 >0.3 g/日に相当)では、RA 系阻害薬投与群では Ca 拮抗薬投与群や β 遮断薬投与群よりも腎機能障害の進行が抑制された¹³⁾。この AASK 研究における蛋白尿合併群(尿蛋白/Cr 比 >0.22 、尿蛋白 >0.3 g/日に相当)には A2 区分も含まれる。よって、糖尿病非合併 CKD の A2 区分においても第一選択薬として RA 系阻害薬を推奨することが妥当である。

3. RA 系阻害薬の使用

2 型糖尿病では、高血圧がない場合でも RA 系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^{4,5,14~21)}、保険診療では認められていない。

軽度以上の蛋白尿(A2, A3 区分)症例において ARB と ACE 阻害薬が併用される場合があり、尿蛋白減少に優れていることが報告されている^{22~25)}。しかし、併用する場合には eGFR の減少、血清カリウムの上昇、および過剰降圧に十分注意する必要がある。RA 系阻害薬、利尿薬の投与開始後は eGFR の減少、血清カリウムをモニタリングする。その際、投与開始 3 カ月後までの時点で前値の 30% 未満の eGFR の減少の場合は、薬理効果としてそのまま投与を継続してよい^{c,5)}。一方、30% 以上の eGFR の減

少がみられる場合、血清カリウムが 5.5 mEq/L 以上に上昇する場合、あるいは降圧により低血圧症状や臓器の虚血症状がみられる場合には、該当の降圧薬の減量や変更などを考慮する¹⁾。(なお、特に高齢者 CKD 患者における降圧目標下限値としての収縮期血圧値に関しては、本章 CQ3、および第 20 章 CQ7 を参照のこと)。CVD の高リスク患者を対象とした ONTARGET 研究において^{26,27)}、併用療法群では CVD の発症リスクは単独治療群と同等で、腎機能障害の進行などの副作用が有意に増加しており、注意が必要である。

Ca 拮抗薬との比較のうえで、正常アルブミン尿の糖尿病を対象とした BENEDICT 研究³⁾においては、ACE 阻害薬が正常アルブミン尿から微量アルブミン尿への進行抑制に優れていることが報告されており、AASK 研究^{13,28,29)}においては ACE 阻害薬が、IDNT¹⁷⁾および JLIGHT³⁰⁾においては ARB が、蛋白尿の減少や腎機能障害の進行抑制に優れていることが示されている。しかし、正常蛋白尿(正常アルブミン尿)の糖尿病合併 CKD における RA 系阻害薬と他の降圧薬の優劣を決める十分なエビデンスは認めない。

十分な RA 系阻害のため抗アルドステロン薬を追加すると、高カリウム血症に注意を要するものの、さらに蛋白尿が減少する^{32~35)}。ただし、エプレレノンは糖尿病性腎症および CCr 50 mL/分未満の CKD 患者には禁忌である。

レニン阻害薬(DRI)には腎血流量増加作用があり、A3 区分の CKD に ARB と併用することにより、eGFR を減少させることなく尿蛋白減少に優れていることが報告されている³⁶⁾。ただし、他の RA 系阻害薬(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不十分である。最近、CVD 高リスクおよび CKD 進行高リスクの 2 型糖尿病性腎症患者への DRI(アリスキレン)の併用療法による CVD と CKD 進行に及ぼす影響を評価した ALTI-TUDE の結果³⁷⁾を受けて、糖尿病症例および G3a~G5 区分の CKD 患者においては、DRI とほかの RA 系阻害薬との併用は添付文章上、条件付きの禁忌とされている。

4. Ca 拮抗薬と利尿薬の使用

長時間作用型 Ca 拮抗薬の併用により、eGFR を減少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り、CKD の進行が抑制されやすくなることから、長時間作用型 Ca 拮抗薬は動脈硬化の程度の強い CVD 高リスク症例やⅢ度高血圧(収縮期血圧 180 mmHg 以上、あるいは拡張期血圧 110 mmHg 以上)における優先度の高い降圧薬として推奨される^{c,38~40)}。特に腎機能障害の進行抑制のためには、蛋白尿の減少効果が示されている Ca 拮抗薬が推奨される⁴¹⁾。十分な降圧効果と CVD の発症抑制効果が認められる Ca 拮抗薬^{42~45)}も、IDNT 研究では 2 型糖尿病における腎症に対してプラセボとの間に有意差を認めなかった¹⁷⁾。そのほかの長時間作用型のジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬および非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬にも有用性が報告されている^{46~48)}。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、尿蛋白減少作用が報告されている^{41,49)}。

CKD の多くが食塩感受性高血圧を呈するため、尿中 Na 排泄を促進する利尿薬は CKD の降圧に優れ^{d,e,50)}、また CKD に合併する CVD の発症も抑制する^{6,51)}。サイアザイド系利尿薬は体液過剰の食塩感受性高血圧症例における優先度の高い降圧薬として推奨される^{c)}。利尿薬の降圧作用は少量で発揮され、副作用は用量依存性に増加するため、可能な限り低用量で用いる⁵²⁾。ステージ G1~G3 区分の CKD ではサイアザイド系利尿薬を、またステージ G4, G5 区分の CKD ではループ利尿薬を使用する^{c)}。ループ利尿薬単剤で体液量コントロールが困難であれば、サイアザイド系利尿薬の併用も認められるが、eGFR 低下や低カリウム血症には注意する必要がある^{c)}。

GUARD 研究では、ACE 阻害薬 + 長時間作用型 Ca 拮抗薬併用治療に比較して、ACE 阻害薬 + サイアザイド系利尿薬併用治療のほうが尿蛋白減少効果は大きかったが、顕性アルブミン尿への悪化率には両群間で有意差は認められなかった⁵³⁾。一方、ACCOMPLISH 研究では、ACE 阻害薬 + サイアザイド系利尿薬併用治療のほうが尿蛋白減少効果は大

きかったが、ACE 阻害薬 + 長時間作用型 Ca 拮抗薬併用治療のほうが CKD の進行が抑制され CVD 発症も少なかった^{38,39)}。本研究のなかで CKD の半数以上を占める糖尿病性腎症に限定した解析では、CKD 進展、CVD 発症ともに両群で差がみられなかった。これらの結果からは、CKD に対する Ca 拮抗薬とサイアザイド系利尿薬の併用薬としての優劣は明らかとはいえない。

文献検索

PubMed(キーワード: chronic kidney disease, angiotensin converting enzyme inhibitor(ACEI), angiotensin II receptor antagonist(ARB), aliskiren, Ca antagonist, thiazide diuretics)にて、2011 年 7 月までの文献を対象として検索し、検索結果のなかから本 CQ に関する論文を選択した。2012 年 6 月に ALLHAT 研究の長期観察研究として、ACE 阻害薬、Ca 拮抗薬、利尿薬の CKD 進行抑制効果と CVD 合併抑制効果の解析が報告された文献 6、2012 年 7 月に CKD を含めた高リスク糖尿病に対する DRI 併用の効果を検討した ALTITUDE 研究の結果が報告された文献 37 を採用した。

参考にした二次資料

- a. Ito S. Usefulness of RAS inhibition depends on baseline albuminuria. *Nat Rev Nephrol* 2010 ; 6 : 10-11.
- b. Ruggenenti P, et al. Proteinuria : Is the ONTARGET renal substudy actually off target? *Nat Rev Nephrol* 2009 ; 5 : 436-7.
- c. 日本腎臓学会 CKD ガイド改訂委員会. CKD 診療ガイド 2012. 東京 : 東京医学社, 2012.
- d. Ellison DH. The physiologic basis of diuretic synergism : its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med* 1991 ; 114 : 886-94.
- e. Uzu T, Kimura G. Diuretics and circadian rhythm of blood pressure. *J Clin Hypertens* 2000 ; 2 : 273-8.

参考文献

1. Casas JP, et al. *Lancet* 2005 ; 366 : 2026-33.(レベル 1)
2. Holtkamp FA. *Eur Heart J* 2011 ; 12 : 1493-9.(レベル 2)
3. Ruggenenti P, et al. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1941-51.(レベル 2)
4. Haller H, et al. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 907-17.(レベル 2)
5. Bakris GL, et al. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 : 646-61.(レベル 4)
6. Rahman M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 989-1002.

- (レベル 4)
7. Jafar TH, et al. *Ann Intern Med* 2003 ; 139 : 244-52.(レベル 4)
 8. Appel LJ, et al. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 918-29.(レベル 4)
 9. The GISEN Group(Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997 ; 349 : 1857-63.(レベル 2)
 10. Jafar TH, et al. *Ann Intern Med* 2001 ; 135 : 73-87.(レベル 1)
 11. Hou FF, et al. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 131-40.(レベル 2)
 12. Saruta T, et al. *Hypertens Res* 2009 ; 32 : 505-12.(レベル 2)
 13. Agodoa LY, et al. *JAMA* 2001 ; 285 : 2719-28.(レベル 2)
 14. Viberti G, et al. *Circulation* 2002 ; 106 : 672-8.(レベル 2)
 15. The EUCLID Study Group. *Lancet* 1997 ; 349 : 1787-92.(レベル 2)
 16. Parving HH, et al. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 870-8.(レベル 2)
 17. Lewis EJ, et al. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1456-62.(レベル 2)
 18. Lewis EJ, et al. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 851-60.(レベル 2)
 19. Brenner BM, et al. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 861-9.(レベル 2)
 20. Mann JF, et al. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : 936-42.(レベル 2)
 21. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000 ; 355 : 253-9.(レベル 2)
 22. Kunz R, et al. *Ann Intern Med* 2008 ; 148 : 30-48.(レベル 1)
 23. Imai E, et al. *Diabetologia* 2011 ; 54 : 2978-86.(レベル 2)
 24. MacKinnon M, et al. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 48 : 8-20.(レベル 1)
 25. Tobe SW, et al. *Circulation* 2011 ; 123 : 1098-107.(レベル 2)
 26. Mann JF, et al. *Lancet* 2008 ; 372 : 547-53.(レベル 2)
 27. The ONTARGET Investigators. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1547-59.(レベル 2)
 28. Wright JT Jr, et al. *JAMA* 2002 ; 288 : 2421-31.(レベル 2)
 29. Contreras G, et al. *Hypertension* 2005 ; 46 : 44-50.(レベル 2)
 30. Iino Y, et al. *Hypertens Res* 2004 ; 27 : 21-30.(レベル 2)
 32. Schjoedt KJ. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 536-42.(レベル 2)
 33. White WB, et al. *Hypertension* 2003 ; 41 : 1021-6.(レベル 2)
 34. Navaneethan SD, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 542-51.(レベル 1)
 35. Mehdi UF, et al. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 2641-50.(レベル 2)
 36. Parving HH, et al. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2433-46.(レベル 2)
 37. Parving HH, et al. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 2204-13.(レベル 2)
 38. Bakris GL, et al. *Lancet* 2010 ; 375 : 1173-81.(レベル 2)
 39. Jamerson K, et al. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 2417-28.(レベル 2)
 40. Webb AJ, et al. *Lancet* 2010 ; 375 : 906-15.(レベル 1)
 41. Fujita T, et al. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 1543-9.(レベル 2)
 42. Pitt B, et al. *Circulation* 2000 ; 102 : 1503-10.(レベル 2)
 43. Julius S, et al. *Lancet* 2004 ; 363 : 2022-31.(レベル 2)
 44. Nissen SE, et al. *JAMA* 2004 ; 292 : 2217-25.(レベル 2)
 45. Packer M, et al. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1107-14.(レベル 2)
 46. de Leeuw PW, et al. *Arch Intern Med* 2004 ; 164 : 2459-64.(レベル 2)
 47. Schrier RW, et al. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 1086-97.(レベル 2)
 48. Hasebe N, et al. *J Hypertens* 2005 ; 23 : 445-53.(レベル 2)
 49. Abe M, et al. *Hypertens Res* 2011 ; 34 : 268-73.(レベル 2)
 50. Uzu T, et al. *J Hypertens* 2005 ; 23 : 861-5.(レベル 4)
 51. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2002 ; 288 : 2981-97.(レベル 2)
 52. Law MR, et al. *BMJ* 2003 ; 326 : 1427-31.(レベル 1)
 53. Bakris GL, et al. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 1303-9.(レベル 2)

5

腎硬化症

CQ 1 腎硬化症に降圧療法は推奨されるか？

推奨グレード A 腎硬化症による腎機能障害の進行を抑制するため、適切な降圧療法を推奨する。

腎硬化症の降圧目標は、

推奨グレード A すべての A 区分において 140/90 mmHg 未満に維持するよう推奨する。

推奨グレード C1 A2, A3 区分では、より低値の 130/80 mmHg 未満を目指すことを推奨する。

背景・目的

腎硬化症は、高血圧の持続の結果生じた糸球体硬化、腎組織の線維化に基づく病態である。長年にわたる高血圧の既往と尿所見に乏しい場合、除外的に診断されることが多い。動脈硬化性疾患の増加、高齢化に伴い、虚血性腎症とならび末期腎不全の原因として更なる増加が予想される重要な疾患である。腎硬化症の根本的原因である高血圧を治療することは、腎硬化症の進行、また CVD の合併を抑制するか否かを検討した。

解説

1. 腎硬化症に対する降圧療法

腎硬化症の大規模試験には AASK 試験がある。腎硬化症に降圧療法は推奨される。

腎硬化症への降圧療法の効果を検討した大規模試験は、アフリカ系アメリカ人を対象とした AASK 試験のみであり、日本人対象の試験はない。この際に用いられた腎硬化症の診断基準は、(二次性および悪性高血圧を除く)高血圧歴を有し、高度な蛋白尿

(2.5 g/日以上)および糖尿病や慢性糸球体腎炎などの基礎疾患を伴わない CKD というものだが、腎生検所見が参照可能であった患者の検討では、組織学的にも腎硬化症と診断されうる患者が組み入れられていたことが確認されている¹⁾。AASK 試験は、ACE 阻害薬、Ca 拮抗薬、β 遮断薬を用いて通常降圧群と厳格降圧群との比較を行った試験であり、降圧薬の選択、降圧目標には後述の通りさまざまな議論があるが、全体解析として腎機能障害の進行抑制効果が得られていることには異論がない^{2~9,11)}。

その他の腎硬化症を対象とする小規模な試験でも、降圧療法によって腎機能低下の速度が遅くなり、腎機能障害の進行抑制が認められている¹⁰⁾。

以上より、適切な降圧療法は、腎硬化症における腎機能障害の進行を抑制すると考えられる。降圧薬の選択以上に降圧自体が腎機能障害の進行あるいは CVD の合併抑制に重要であり、降圧目標値達成のためには単剤投与にこだわらず、多剤併用投与を行うべきである。

2. 腎硬化症の降圧目標

腎硬化症の降圧目標は、蛋白尿合併の有無に応じた推奨とする。

腎硬化症における降圧目標として、すべての A 区分において 140/90 mmHg 未満に維持することをグレード A で推奨する。ただし蛋白尿が合併する場合 (A2, A3 区分) には、より低値の 130/80 mmHg 未満を目指すことをグレード C1 で推奨する。

腎硬化症患者を対象とした AASK 研究の「RCT 期間」の本研究では、蛋白尿合併症例 (尿蛋白/Cr 比 >0.22, 尿蛋白 >300 mg/日に相当) では厳格降圧群 (目標血圧 125/75 mmHg 未満 (平均動脈圧 92 mmHg 未満)) と通常降圧群 (目標血圧 140/90 mmHg 未満 (平均動脈圧 107 mmHg 未満)) とで腎機能低下速度、腎代替療法を必要とする末期腎不全発症、総死亡のいずれも有意差がつかず³⁾、CVD の合併症発症でも差は認められなかった⁶⁾。しかし、その後の「コホート期間」の解析である AASK Extension 研究では、蛋白尿合併症例では厳格降圧群のほうが通常降圧群よりも腎機能低下速度、腎代替療法を必要とする末期腎不全発症、総死亡のいずれも優位性が認められたが、蛋白尿非合併例では厳格降圧群と通常降圧群に対する優位性は認められなかった⁸⁾。この AASK 研究に MDRD 研究、REIN-2 研究を加えた糖尿病非合併 CKD の解析でも、蛋白尿合併群での厳格降圧群での優位性の可能性と、蛋白尿非合併群では厳格・通常降圧群での差がみられないという結果は、AASK 研究単独の解析と同様であった⁹⁾。さらに AASK 試験開始から 12 年間の追跡を進めた報告では、eGFR の改善が続いている群が存在し、ベースラインの蛋白尿が少なかったことと厳格降圧群に割り付けられていたことが関連していた¹¹⁾。

以上より降圧目標値として、腎硬化症ではすべての A 区分において 140/90 mmHg 未満に維持することを推奨する (グレード A)。ただし、A2, A3 区分の腎硬化症では、より低値の 130/80 mmHg 未満を目指すことを推奨する (グレード C1)。なお、糖尿病を合併した場合は、尿蛋白 A 区分にかかわらず 130/80 mmHg 未満を推奨する。また腎硬化症は特に高齢者の割合が高く、テーラーメイド降圧治療が重要である (第 4 章 CQ2 を参照)。

文献検索

PubMed (キーワード: hypertensive nephrosclerosis, nephrosclerosis, medication, therapy) にて、2011 年 7 月までを対象として検索し、検索結果のなかから本 CQ に関する論文を選択した。2012 年 4 月に、AASK 試験の続報として文献 11 が報告されたため採用した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Fogo A, et al. *Kidney Int* 1997; 51: 244-52. (エビデンスレベル対象外)
2. Agodoa LY, et al. *JAMA* 2001; 285: 2719-28. (レベル 2)
3. Wright JT Jr, et al. *JAMA* 2002; 288: 2421-31. (レベル 2)
4. Contreras G, et al. *Hypertension* 2005; 46: 44-50. (レベル 2)
5. Lea J, et al. *Arch Intern Med* 2005; 165: 947-53. (レベル 2)
6. Norris K, et al. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 739-51. (レベル 2)
7. Appel LJ, et al. *Arch Intern Med* 2008; 168: 832-9. (レベル 4)
8. Appel LJ, et al. *N Engl J Med* 2010; 363: 918-29. (レベル 4)
9. Upadhyay A, et al. *Ann Intern Med* 2011; 154: 541-8. (レベル 4)
10. Toto RD, et al. *Kidney Int* 1995; 48: 851-9. (レベル 2)
11. Hu B, et al. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 706-13. (レベル 4)

CQ 2

腎硬化症における高血圧治療の第一選択薬は
何が推奨されるか？

腎硬化症の第一選択薬は、

推奨グレード B A1 区分では RA 系阻害薬，Ca 拮抗薬あるいは利尿薬を推奨する。

推奨グレード B A2, A3 区分では，RA 系阻害薬を推奨する。

背景・目的

降圧療法は腎硬化症による腎機能障害の進行を抑制するが，降圧目標の達成には複数薬の併用を必要とすることが多い。CKDの進展にRA系が深くかかわっていることが知られ，一般にRA系を阻害するACE阻害薬やARBには腎保護効果が認められる。腎硬化症における高血圧治療の第一選択薬はRA系阻害薬(ACE阻害薬，ARB)といえるかどうか，また，Ca拮抗薬，利尿薬は推奨されるか検討を行った。

解説

1. 腎硬化症における降圧療法

降圧薬の選択は，尿蛋白の有無により異なる。蛋白尿を伴う腎硬化症ではRA系阻害薬が第一選択薬である。

AASK試験の全体解析では，降圧療法による尿蛋白量低下の程度が腎機能障害の進行を規定する独立した因子であり，蛋白尿を有する群では，ACE阻害薬(ラミプリル)投与群ではCa拮抗薬(アムロジピン)投与群や β 遮断薬(メトプロロール)投与群よりも腎機能障害の進行が抑制された。よってAASK試験の結果としては，A2, A3区分の場合にはACE阻害薬が腎機能障害の進行抑制に優れており，A2, A3区分の腎硬化症においては第一選択薬としてRA系阻害薬が推奨される²⁾。しかし蛋白尿を認めない腎硬化症では，Ca拮抗薬投与群や β 遮断薬投与群に対し，ACE阻害薬の優位性は証明されなかった²⁾。また，AASK試験の患者を2002~2007年

の間追跡コホート研究を行った結果，RA系の抑制を継続しても腎機能障害は進展しており⁷⁾，厳格な降圧の意義を検討したその続報でも，転帰の改善は尿蛋白群でのみ認められた⁸⁾。

以上の傾向は，腎硬化症に限定しない大規模臨床試験(ALLHATサブ解析，LIFEサブ解析，TRANSCENDサブ解析)でも同様である。よって，A2, A3区分の腎硬化症患者では，RA系阻害薬は第一選択薬として推奨されるが，A1区分の腎硬化症患者では，RA系阻害薬の優位性はない。

2. Ca拮抗薬

Ca拮抗薬は腎硬化症における降圧薬として推奨される。

Ca拮抗薬は，AASK試験において，「RCT期間」(1995~1998年)の3群に割り付けが行われたうちの1群であり，また，「コホート期間」(2002~2007年)においても，ランダムに割り付けられた治療からラミプリルもしくはARBへ変更され，それらの高用量で降圧目標が達成できない場合に追加が行われた薬剤の一つである^{2~8)}。「RCT期間」において，腎機能障害の進行抑制の結果が示されており，特に蛋白尿を認めない群では，ACE阻害薬に劣らぬ良好な結果が得られている^{2~4)}。「コホート期間」においても，通常降圧群，厳格降圧群ともに同等の予後の改善が得られている^{7~9)}。以上より，Ca拮抗薬は，腎硬化症における高血圧治療薬として推奨されるに十分な根拠がある。

3. 利尿薬

利尿薬は腎硬化症における降圧薬として推奨され

る。

利尿薬は、AASK 試験において、「RCT 期間」での比較検討は行われていないが、「コホート期間」において、RA 系阻害薬へ変更後、降圧目標が達成できない場合フロセミドが追加薬として投与され、予後改善に寄与した可能性が高い⁷⁻⁹⁾。AASK 試験よりは小規模な試験になるが、多剤併用の一つとして使用され、腎機能障害進行抑制の報告もある¹⁰⁾。よって、利尿薬は、腎硬化症における高血圧治療薬として推奨される可能性が高いと判断される。

4. テーラーメイド降圧治療

腎硬化症は特に高齢者の割合が高く、テーラーメイド降圧治療が重要である。

以上より、A2、A3 区分の腎硬化症では、RA 系阻害薬を第一選択薬として推奨する。一方、A1 区分の腎硬化症では、RA 系阻害薬のほかに Ca 拮抗薬や利尿薬も第一選択薬として推奨する¹⁻¹¹⁾。なお糖尿病合併腎硬化症では、A1 区分であっても第一選択薬として RA 系阻害薬を推奨する(推奨グレード C1, 第 4 章 CQ4 を参照)。

腎硬化症においては、他の CKD より高齢者の割合が高いが、動脈硬化性腎動脈狭窄症の合併も高率であることが予想される。画像診断を行わない限り、動脈硬化性腎動脈狭窄症に基づく虚血性腎症と腎硬化症の鑑別は困難であり、特に RA 系阻害薬の

使用には注意を要する。緩徐な降圧目標、降圧速度の設定や、処方後の血清 Cr、K などのフォローが重要である。

■ 検索式

PubMed(キーワード: hypertensive nephrosclerosis, nephrosclerosis, renin angiotensin, therapy, proteinuria, calcium antagonist, calcium blocker, diuretics)にて、2011 年 7 月までの文献を検索し、検索結果のなかから本 CQ に関する論文を選択した。2012 年 4 月に AASK 試験の続報として文献 11 が報告されたため採用した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. Fogo A, et al. *Kidney Int* 1997; 51: 244-252.(エビデンスレベル対象外)
2. Agodoa LY, et al. *JAMA* 2001; 285: 2719-28.(レベル 2)
3. Wright JT Jr, et al. *JAMA* 2002; 288: 2421-31.(レベル 2)
4. Contreras G, et al. *Hypertension* 2005; 46: 44-50.(レベル 2)
5. Lea J, et al. *Arch Intern Med* 2005; 165: 947-53.(レベル 2)
6. Norris K, et al. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 739-51.(レベル 2)
7. Appel LJ, et al. *Arch Intern Med* 2008; 168: 832-9.(レベル 4)
8. Appel LJ, et al. *N Engl J Med* 2010; 363: 918-29.(レベル 4)
9. Upadhyay A, et al. *Ann Intern Med* 2011; 154: 541-8.(レベル 4)
10. Toto RD, et al. *Kidney Int* 1995; 48: 851-9.(レベル 2)
11. Hu B, et al. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 706-13.(レベル 4)

6

腎動脈狭窄症

CQ 1

腎動脈狭窄症診断のための検査は何が推奨されるか？

- CKD の腎動脈狭窄症のスクリーニングには、腎動脈超音波ドプラ法、MR アンジオグラフィ (MRA) もしくは CT 血管造影を推奨する。
- 臨床所見や非侵襲的検査で確定診断に至らず、経皮的血管形成術の適応を検討する場合には、大動脈造影あるいは選択的腎動脈造影を推奨する。

背景・目的

腎動脈狭窄症に基づく腎血管性高血圧は、全高血圧患者の1%を占め、冠動脈疾患や脳血管疾患の剖検例では約10%に存在するとされる高頻度な疾患である。腎動脈狭窄から腎虚血を生じ虚血性腎症に至る例も多く、またCVDの合併も多いことが知られている。しかし日常診療では見逃されることも多く、治療抵抗性やRA系阻害薬での腎機能増悪の結果、診断に至ることも多い。適切な腎動脈狭窄症診断のための検査は何か、検索を行った。

解説

1. 腎動脈超音波ドプラ法

腎動脈超音波ドプラ法は腎動脈造影と比較して、腎動脈狭窄の診断に対する感度は84~98%、特異度は62~99%とされている^{a)}。メタ解析ではCT血管造影およびガドリニウム造影MRA、単純MRAと比較するとROCによるAUCで劣るが¹⁾、その非侵襲性と低コストから有用性は高い²⁾。特にpeak systolic velocityを指標とすると、感度85%、特異度92%と高い精度が得られる³⁾。腎動脈超音波ドプラ法から得られる腎区域動脈の血流抵抗指数resistive

indexに関しては0.8以上の場合、腎血管形成術を行っても降圧や腎機能保護効果が得られないとの報告⁴⁾と0.8以上でも有益であるとの報告がある⁵⁾。また、resistive indexは将来的な腎病理組織像と有意に相関するとの報告もある⁶⁾。しかしながら、超音波法は、技術取得に時間を要し、評価が検者の技術力に影響されやすいという欠点がある。肥満や腸管ガスにより腎動脈の描出が困難であったり、20~30%の症例で認められる片側の腎動脈が2本以上ある亜型の場合、診断の精度が劣るなど、限界も踏まえねばならない⁷⁾。診断のためには、患者背景を加味したうえで、検査手技に習熟した者が行う必要がある。

2. MRAとCT血管造影

ガドリニウム造影MRAは腎動脈造影と比較して、その感度は90~100%、特異度は76~94%であり^{a)}、スクリーニングとして信頼性が高い¹⁾。単純MRAは感度、特異度とも低下するが、eGFR 30 mL/分/1.73 m²未満のCKDではnephrogenic systemic fibrosis(NSF)の危険性からガドリニウムの使用を避ける^{b)}。ただし、単純MRAは、造影MRと同等の検出力があるとの報告もある⁸⁾。CT血管造影の感度は59~96%、特異度は82~99%だが、multidetector

CT を使用すると、腎動脈の詳細な情報が短時間で得られ、さらに感度は 91~92%、特異度は 99% まで向上する^{1,a)}。以上より MRA と CT 血管造影は、検査手技でのばらつきが少なく、多くの病院で備わっている検査機器であり、汎用性は高い。ただしヨード造影剤使用のリスクと放射線被曝などが問題点となる^{c)}。

臨床所見や非侵襲的検査によって確定診断に至らず経皮的血管形成術の適応が検討される場合は、カテーテルを用いた大動脈造影、あるいは左右の選択的腎動脈造影が推奨される⁹⁾。

3. 造影検査の利点と欠点

腎動脈超音波ドプラ法が可能な場合、まず施行を検討する。腎動脈超音波ドプラ法が施行し得ない場合もしくは施行しても結論が得られない場合は、個々の患者に応じて他の画像診断を検討する。適応や注意点については本ガイドライン第 21 章や、CKD におけるガドリニウム造影剤とヨード造影剤使用に関する指針に示されている^{b, c)}。

本疾患の診断は疑うことがまず第一であり、高血圧の病歴や治療抵抗性、腹部血管雑音の聴取などから積極的検査オーダーを行うことが重要である。

文献検索

検索は PubMed (キーワード: renal artery stenosis, diagnosis, test, Doppler, MRA, CT, angiography) にて、2011 年 7 月までの文献を対象として検索し、検索結果のなかから本 CQ に関する論文を選択した。

参考にした二次資料

- a. Hirsch AT, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic) : a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) : endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation ; National Heart, Lung, and Blood Institute ; Society for Vascular Nursing ; Trans-Atlantic Inter-Society Consensus ; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006 ; 113 : e463-654.
- b. 腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン第 2 版, NSF とガドリニウム造影剤使用に関する合同委員会 (日本医学放射線学会・日本腎臓学会), 2009 年 9 月 2 日改訂.
- c. 日本腎臓学会・日本医学放射線学会・日本循環器学会 共同編集, 腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン 2012, 東京: 東京医学社, 2012.

参考文献

1. Vasbinder GB, et al. *Ann Intern Med* 2001 ; 135 : 401-11. (レベル 4)
2. Olin JW, et al. *Ann Intern Med* 1995 ; 122 : 833-8. (レベル 4)
3. Williams GJ, et al. *Am J Roentgenol* 2007 ; 188 : 798-811. (レベル 4)
4. Radermacher J, et al. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 410-7. (レベル 4)
5. Zeller T, et al. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003 ; 58 : 510-5. (レベル 4)
6. Ikee R, et al. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 603-9. (レベル 4)
7. Ng YY, et al. *J Chin Med Assoc* 2010 ; 73 : 300-7. (レベル 4)
8. Khoo MM, et al. *Eur Radiol* 2011 ; 21 : 1470-6. (レベル 4)
9. Vasbinder GB, et al. *Ann Intern Med* 2004 ; 141 : 674-82. (レベル 3)

CQ 2

腎動脈狭窄症を伴う CKD に降圧療法は推奨されるか？

推奨グレード A 高血圧を伴う腎動脈狭窄症において、腎機能障害の進行を抑制するため、降圧療法を推奨する。

背景・目的

腎動脈狭窄症に対する治療方針は、内科的な降圧療法、スタチンなどによる動脈硬化抑制、抗血小板療法と、カテーテルやステントを用いた経皮的腎血管形成術から成る。治療の中心であり広く一般にも行われている降圧療法は、腎動脈狭窄症の加療として有効か検証を行った。

解説

1. 高血圧を伴う腎動脈狭窄症に対する降圧療法

腎動脈狭窄症に対する大規模な臨床試験は、内科的降圧療法を基礎として経皮的腎血管形成術の有無を比較するものが中心である。降圧療法群と非降圧療法群の経過を比較した大規模臨床試験は存在しない。今後も、以下で述べる降圧療法の有効性に基づく倫理的観点から、非降圧療法群を対照とした臨床試験が行われる可能性は極めて低い。

高血圧を伴う CKD 一般に関し、適切な降圧療法が有効であることには異論はない。米国の公的医療保険制度のデータ(66歳以上の対象者1,600万人余り)を解析した報告では、動脈硬化性腎動脈狭窄症全患者に対する死亡率のハザード比は1992年2.25に対し、2004年1.66と大きく低下しており、より早期から降圧療法を中心とする効果的な治療が行われるようになったためであろうと説明されている¹⁾。

2. 降圧薬の選択

現在までに評価されてきた薬剤は、RA系阻害薬、Ca拮抗薬、利尿薬および β 遮断薬である。どの薬剤がより秀でているかを検証したRCTは存在しない。ACE阻害薬は、保健行政のデータベースのコホー

ト解析²⁾、降圧療法単独と経皮的腎血管形成術併用を比較したコホート解析にて、致死率や心血管イベントを減少させるとの報告がある³⁾。しかし両側性腎動脈狭窄症においてはACE阻害薬の使用が腎機能障害を増悪させるとの報告もあり⁴⁾、両側性腎動脈狭窄症への使用は原則禁忌となっている⁵⁾。作用機序からも片側性腎動脈狭窄症に対するRA系阻害薬の使用は利点があると考えられるが、少量より投与を開始し、過剰な降圧、高カリウム血症、血清Cr上昇などに注意しつつ、用量調節をしなければならない。Ca拮抗薬、利尿薬および β 遮断薬に関しても、降圧療法単独と経皮的腎血管形成術併用を比較したRCTにおいては、一定の有効性と安全性が認められている^{a,b,d)}(本章CQ3参考文献参照)。

現在米国で進行している過去最大規模のCORAL試験では、最適降圧療法としてARBを第一選択薬として用い、ARB不耐性の場合にACE阻害薬を使用している。RA系阻害薬の使用で著明なGFRの低下が認められれば、他の薬剤へ変更される。RA系阻害薬単独で良好なコントロールが得られない場合、血清Cr 2 mg/dL未満でサイアザイド系利尿薬を、血清Cr 2 mg/dL以上でループ利尿薬を追加している。Ca拮抗薬、 α 遮断薬、 β 遮断薬および他の血管拡張薬は第三選択薬とされており、目標達成まで適宜降圧薬を増量する設計である^{5,6)}。

文献検索

検索はPubMed(キーワード: renal artery stenosis, renal artery disease, atherosclerosis, therapy, drug)にて、2011年7月までの文献を対象として検索し、検索結果のなかから本CQに関する論文を選択した。

■ 参考にした二次資料

a. Hirsch AT, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic) : a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) : endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation ; National Heart, Lung, and Blood Institute ; Society for Vascular Nursing ; Trans-Atlantic Inter-Society Consensus ; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006 ; 113 : e463-654.

- b. Dworkin LD. Controversial treatment of atherosclerosis renal vascular disease. The cardiovascular outcomes in renal atherosclerosis lesions trial. *Hypertension* 2006 ; 48 : 350-6.
- c. 日本高血圧学会治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2009. 日本高血圧学会, 東京, 2009.
- d. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2005-2008 年度合同研究班報告)末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン. *Circ J* 2009 ; 73(Suppl Ⅲ) : 1589-91.

■ 参考文献

1. Kalra PA, et al. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 37-43.(レベル 4)
2. Hackam DG, et al. *Am Heart J* 2008 ; 156 : 549-55.(レベル 4)
3. Losito A, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 1604-9.(レベル 4)
4. van de Ven PJ, et al. *Kidney Int* 1998 ; 53 : 986-93.(レベル 4)
5. Cooper CJ, et al. *Am Heart J* 2006 ; 152 : 59-66.(レベル 2)

CQ 3

経皮的腎血管形成術を降圧療法に併用することは、腎動脈狭窄症を伴う CKD に推奨されるか？

推奨グレード C1 経皮的腎血管形成術を降圧療法に併用することは、腎動脈狭窄症を伴う CKD に考慮してもよい。

背景・目的

腎動脈狭窄症に基づく腎血管性高血圧および虚血性腎症に対し、降圧療法が推奨される。近年、カテーテル技術の進歩に伴い、経皮的なバルーンによる血管拡張やステント留置などの治療が、腎動脈にも汎用されている。経皮的腎血管形成術を降圧療法に加えることの有用性を検討した。

解説

経皮的腎血管形成術を降圧療法に併用することは、降圧自体が容易になる利点や心不全抑制の利点と合併症発症の可能性の欠点を総合的に判断することにより、腎動脈狭窄症を伴う CKD に考慮してもよく、推奨グレードは C1 とする。具体的には、AHA と日本循環器学会のガイドラインで推奨されている、(I) 血行動態学的に有意な腎動脈狭窄症を有し、①利尿薬を含む 3 種類以上の降圧薬を使用しても目標の降圧を得られない治療抵抗性高血圧、②

増悪する高血圧、③悪性高血圧、④原因不明の片側萎縮腎を伴う高血圧、⑤突然発症した原因不明の肺水腫、⑥繰り返す心不全、⑦不安定狭心症、を有する患者、また、(II) 両側の腎動脈狭窄症、(III) 機能している単腎の腎動脈狭窄症を伴う進行性慢性腎疾患患者などに関し、経皮的腎血管形成術施行の適応を考慮してもよい^{a,d)}。

1. 経皮的腎血管形成術の有用性

現在までの試験では、経皮的腎血管形成術の併用は明らかな有用性を認めていない。

複数の前向き試験やメタ解析において、経皮的腎血管形成術が降圧効果をもつことは明らかであり、腎機能保護効果や生命予後改善に関しても、一定の効果を認めている。しかし現在までの知見において、降圧療法単独に比して、降圧療法に加えて経皮的腎血管形成術を施行することの有益性は、両側性腎動脈狭窄症に対する降圧の利点を除き、認められない。降圧療法単独を上回る予後改善は明らかでは

なく、少ないながら経皮的腎血管形成術施行に伴う重篤な合併症を生じさせている。

1998～2000年にかけて行われた3件の小規模なRCTで降圧療法単独治療と経皮的腎血管形成術併用の比較が行われ、降圧および腎機能障害の進行抑制効果はほぼ同等であった^{1~4)}。しかし、これらの試験では、降圧療法単独でも重症難治例では経皮的腎血管拡張術併用へのクロスオーバーが行われており、厳密な比較は困難である。それらの試験をもとに2000～2003年にかけて報告されたメタ解析、システマティックレビューでは、降圧療法単独と経皮的腎血管形成術併用では、後者が降圧、特に両側腎動脈狭窄症患者の降圧に若干優れているが、腎機能障害の進行抑制、CVDの合併予防および死亡率に関しては、両群間に有意差を認めなかった^{5,6)}。

2. 臨床研究の問題点

2009年に降圧療法単独と経皮的腎血管形成術併用を比較した2つのRCT(STAR試験, ASTRAL試験)が報告された。特に、ASTRAL試験は806症例とこれまでの試験でも最大規模の症例を集め、平均2.6年間、最長5年の観察が行われた試験で注目を集めた。両者ともに降圧療法においてはRA系阻害薬も使用され、経皮的腎血管形成術にはステント治療も行われており、現在の標準的な治療の状況を反映している。結果はいずれも、降圧、腎機能予後、CVDの合併予防に関して、経皮的腎血管形成術併用に更なる抑制効果は認められないという結果であった^{7~9)}。

しかしながら、STAR試験およびASTRAL試験を含む現在までの臨床研究には、降圧療法単独割り付け後のクロスオーバーによる経皮的腎血管形成術施行の評価困難が存在する。また、経皮的腎血管形成術の適応基準の曖昧さ、つまり適応上問題のある症例が含まれている可能性がある。また逆に急速な腎機能悪化例や急性肺水腫をきたしている例など、治療が有益であった症例の評価も困難である。

3. 降圧療法と経皮的腎血管形成術の併用

以上より経皮的腎血管形成術は、積極的にCKD進展を抑制するとは言い難いが、降圧自体を容易に

する利点や心不全抑制の利点は評価されるべきである。ワーキンググループ内での合議により、降圧療法に併用することをグレードC1で推奨することとした。

現在、米国で難治性動脈硬化性腎動脈狭窄症1,080例を対象とした大規模臨床試験CORAL試験が進行している。本試験は80%以上の狭窄もしくは60%以上の狭窄に20 mmHg以上の圧較差をもち、降圧薬2剤以上の内服でも155 mmHg以上の収縮期血圧の治療抵抗性を伴う患者を対象としており、症例の選択バイアスが少なくなる設計が図られている。さらに全例ステント留置し、末梢保護デバイスを原則使用するなど、最新の手技・デバイスが使われているため新たな方向性が見えてくると思われる^{b,10)}。

文献検索

検索はPubMed(キーワード: renal artery stenosis, renal artery disease, atherosclerosis, therapy, revascularization)にて、2011年7月までの文献を対象として検索し、検索結果のなかから本CQに関する論文を選択した。

参考にした二次資料

- a. Hirsch AT, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic) : a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) : endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation ; National Heart, Lung, and Blood Institute ; Society for Vascular Nursing ; Trans-Atlantic Inter-Society Consensus ; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006 ; 113 : e463-654.
- b. Dworkin LD. Controversial treatment of atherosclerosis renal vascular disease. The cardiovascular outcomes in renal atherosclerosis lesions trial. *Hypertension* 2006 ; 48 : 350-6.
- c. 日本高血圧学会治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2009, 日本高血圧学会, 東京, 2009.
- d. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2005-2008年度合同研究班報告)末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン *Circ J* 2009 ; 73(Suppl Ⅲ) : 1589-91.

■ 参考文献

1. Plouin PF, et al. Hypertension 1998 ; 31 : 823-9.(レベル 2)
EMMA 試験
2. Webster J, et al. J Hum Hypertens 1998 ; 12 : 329-35.(レベル 2)
SNRASCg 試験
3. van Jaarsveld BC, et al. N Engl J Med 2000 ; 342 : 1007-14.(レベル 2)
DRASTIC 試験
4. Ives NJ, et al. Nephrol Dial Transplant 2003 ; 18 : 298-304.(レベル 1)
5. Losito A, et al. Nephrol Dial Transplant 2005 ; 20 : 1604-9.(レベル 4)
6. Balk E, et al. Ann Intern Med 2006 ; 145 : 901-12.(レベル 4)
7. Bax L, et al. Ann Intern Med 2009 ; 150 : 840-8.(レベル 2)
STAR 試験
8. The ASTRAL Investigators. N Engl J Med 2009 ; 361 : 1953-62.(レベル 2)
ASTRAL 試験
9. Ronden RA, et al. J Hypertens 2010 ; 28 : 2370-7.(レベル 1)
10. Cooper CJ, et al. Am Heart J 2006 ; 152 : 59-66.(レベル 2)
CORAL 試験

7

腎性貧血

CQ 1

保存期 CKD において ESA による腎性貧血の治療は推奨されるか？

推奨グレード B ESA による腎性貧血の治療は、QOL を改善させる可能性があり、保存期 CKD に推奨する。ESA により CKD の進行や CVD の発症を抑制する可能性はあるが、明らかではない。

推奨グレード D ESA の治療目標を Hb > 13 g/dL とした場合、心血管イベントをかえって増加させる可能性があるため、ESA により Hb > 13 g/dL を目標に治療することは推奨しない。

背景・目的

腎性貧血は CVD の発症や生命予後、QOL の低下などさまざまな病態との関連が示唆されている。腎性貧血の主因は内因性エリスロポエチンの産生低下によるものであり、ESA による治療は理にかなったものである。ただ ESA 治療と腎性貧血によって引き起こされるさまざまな臓器障害について、一部の研究では ESA で CKD の進行や CVD の発症が抑制される可能性が示されているが、近年行われた大規模研究ではそれらに対し改善効果を示すことはできず、CVD の発症に関しては、目標 Hb を高値にすることでかえってリスクを上げる可能性が報告されている。QOL については ESA による腎性貧血治療により改善が望めるとする報告が多い。CKD において ESA による腎性貧血の治療は推奨されるか、エビデンスに基づいて検討した。

解説

1. ESA による腎性貧血治療の有用性について

保存期 CKD において ESA による腎性貧血の治療は、少なくとも QOL を改善する可能性があり推奨

する。CKD の進行や CVD の発症の抑制および生命予後の改善につながる可能性もあるが、今のところ明確には示されていない。また CVD 発症のリスクを上げる可能性も考慮し、個々の患者背景に合わせて目標値を修正することも必要と思われる。

ESA 治療と CKD の進行や CVD の発症、生命予後との関連については多くの研究が行われている (CQ 2 参照)。いくつかの研究では CKD の進行や CVD の発症を抑制する可能性が報告されているものの、否定的な報告もあり、現在のところ明らかではない。

QOL についてはいくつかの研究で検討されており、これらのなかの多くは QOL に対し効果があると報告している。ただ QOL を評価する項目はさまざまなものがあり、研究により採用している項目は異なる。現在のところ最も大規模な TREAT 研究¹⁾ においては、FACT-Fatigue score の改善について目標 Hb 高値群で認められたとの報告があるが、SF-36 の energy と physical functioning については両群間で差がなかったとしている。次に大規模な研究である CREATE 研究²⁾ と CHOIR 研究³⁾ については、CREATE 研究では試験開始後 1 年目の時点で SF-36 の general health, mental health, physical

function, vitality の 6 つすべてで高 Hb 群のほうが良好であったが、2年目の時点では general health と vitality の 2 項目のみ目標 Hb 高値群が良く、ほかは差がないという結果であった。CHOIR 研究では3年の時点で LASA, KDQ, SF-36 を測定しているが、SF-36 の emotional role では目標 Hb 低値群の改善度が有意に高かったが、ほかは同じで QOL の改善は認めなかったとしている。日本人を対象とした ESA を使用した RCT⁴⁾でも、SF-36 の vitality は有意に改善し、SF-36 のほかの 7 項目や FACIT-Fatigue score も改善傾向を認めた。このように QOL には多数の評価方法があり、また同じ方法でも ESA 治療により効果があるとするものと差がなかったとするものがあり、評価が難しい。ただ多くの研究で ESA 治療により QOL が改善することが明らかにされており、ESA 治療が有用であると思われる。

2. ESA の治療における目標 Hb 値について

さまざまな大規模研究において、目標値を Hb > 13 g/dL とした場合、メリットは乏しく、かえって CVD 発症のリスクを上げる可能性があり、現時点では ESA 治療により Hb > 13 g/dL を目標にすることは推奨しない(推奨グレード D)。

各学会などから示されている保存期 CKD 患者を対象とした腎性貧血に関する目標 Hb 値と治療開始 Hb 値については、ガイドライン間で差がみられる(CQ 2 参照)。それぞれ異なる時期の異なるエビデンスや異なる判断から、これらの数値が決定されている。本ガイドラインでは個々の症例の病態に応じて上記数値を参考として治療することを推奨する。また ESA に関する RCT の多くは目標 Hb 値 9~11

g/dL と Hb > 12~13 g/dL を比較したものである。Hb がさらに低いレベル(例えば Hb < 9 g/dL)と Hb 9~11 g/dL を比較した大規模な RCT はなく、Hb が低い値での ESA についてエビデンスを基に評価するのは困難である。

文献検索

検索式は PubMed(キーワード: meta-analysis and anemia and erythropoietin and kidney, randomized and creatinine and anemia and erythropoietin, randomized and creatinine and anemia and erythropoietin, randomized and CKD and anemia and erythropoietin, meta-analysis and anemia and erythropoietin and kidney, randomized and CKD and anemia)で 2006 年 1 月~2011 年 7 月の期間で検索した。2011 年に発表された Akizawa らの論文は 2011 年 10 月に発表されたが、わが国において行われた RCT であり、目標 Hb 値を 11~13 g/dL と 9~11 g/dL の 2 群で比較し、その効果を検証した報告のため、参考文献に加えた。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Pfeffer MA, et al. N Engl J Med 2009 ; 361 : 2019-32.(レベル 2)
2. Drüeke TB, et al. N Engl J Med 2006 ; 355 : 2071-84.(レベル 2)
3. Singh AK, et al. N Engl J Med 2006 ; 355 : 2085-98.(レベル 2)
4. Akizawa T, et al. Ther Apher Dial 2011 ; 15 : 431-40.(レベル 2)

CQ 2

ESAによる腎性貧血の治療はCKDの進行やCVDの発症を抑制するか？

- ESA使用による腎性貧血の治療はCKDの進行やCVDの発症を抑制することを示唆する報告があるが、目標値をHb>12~13 g/dLと設定した場合、Hb 9~11.5 g/dLと比較して効果が認められず、かえってCVD発症のリスクを増加させる可能性がある。

背景・目的

ESAによる腎性貧血治療はCKDの進行やCVDの発症など重要なイベントを抑制する可能性があり、さまざまな臨床研究が行われてきた。ただ近年行われた大規模研究やそれを含んだメタ解析では目標値をHb>12~13 g/dLとした場合、目標値をHb 9~11.5 g/dLとした群と比べCKDの進行やCVDの発症を抑制することは示されず、かえってCVD発症のリスクを増加させる可能性があることが示された。日本人を対象としたRCTでは、CKDの進行や心肥大を抑制することが報告されており、海外で行われた大規模研究が、そのままわが国に当てはまらない可能性もある。ESAにより腎性貧血の治療がCKDの進行やCVDの発症を抑制するかどうかについて、エビデンスに基づいて検討した。

解説

ESA治療によるCKDの進行抑制について、複数のRCTやメタ解析が報告されている¹⁻⁸⁾。そのうち、1件のメタ解析のみがESA群においてGFR値が高く維持されることを示していた⁴⁾。またCVDの発症についても、心肥大を抑えることを報告したRCTもあるが⁹⁾、前述のメタ解析や大規模なRCTでは証明されず、目標値をHb>13 g/dLにすることで、かえってCVD発症のリスクが増加する可能性も報告されている。ただこれらの研究のほとんどは海外のものである。日本人を対象としたRCTでESA治療がCKDの進行を抑制すること¹²⁾や心肥大を抑制する⁹⁾ことが報告されており、大規模研究やメタ解析の結果をわが国すべてのCKDに当てはめ

てよいかどうかは不明である。

1900年代から2000年代初めに発表されている登録症例数100例以下の小規模なRCTを中心にまとめたCodyらのメタ解析では⁴⁾、研究期間中の末期腎不全に進行した患者数、GFR低下速度、観察終了時クレアチニン値に関して、rHuEPO使用群とプラセボまたはrHuEPO未使用群との間に有意差はなかったが、観察終了時GFR値はrHuEPO群が有意に高かったとしている。

一方、2004年以後の10件のRCTをまとめたPalmerらのメタ解析では⁵⁾、目標Hb高値群と低値群との比較、つまりESA高用量群と低用量群、または未使用群との比較が行われている。その総括的解析では、目標Hb高値群の末期腎不全への進行に関する相対危険度は1.08 [CI:0.97-1.20]であり、ESAによる腎性貧血治療の有用性はないと結論づけている。これら10件のRCTにおいても、Gouvaら³⁾のRCTを除き、目標Hb高値群と低値群の間において、腎機能低下の抑制に関して有意差は証明されていない。

このメタ解析では、腎保護効果のアウトカムの内容がRCTごとに異なる点が問題である。また、登録症例数が80例台から4,000例台のRCT 10個が統計処理されているが^{3,6-8,10-15)}、そのうち登録症例数が1,000例を超える大規模RCTが2件含まれている^{7,8)}。RCTの規模が異なるものが総括されており、この点も問題である。

ただし、目標Hb高値群の到達Hb値はおよそ>12~13 g/dL、目標Hb低値群のそれはおよそ9.0~11.5 g/dLである。この結果から、末期腎不全の進行抑制という観点においては、高Hb値(>12~13 g/dL)を目標とすることの有益性はないことを示唆し

ていると考えられる。

わが国で行われたRCTではKuriyamaら¹⁾が無治療群(Ht 25.3±1.9%)を対照として、ESA使用群(Ht 32.1±3.2%)の腎生存率が良いことが示されている(p=0.0003)。Tsubakiharaら²⁾の腎保護効果を検証したRCT(観察期間3年)では、血清Cr値の倍加、末期腎不全治療開始、移植、死亡をエンドポイントとした主要評価では、ダルベポエチンαにより目標Hb値を11~13 g/dLとした群とrHuEPOにより目標Hb値を9~11 g/dLにした群の間で有意差は認められなかったが、年齢、性、割り付け要因である糖尿病の有無、開始時血清Cr値およびHb値で補正したCox比例ハザードモデルでは、目標Hb高値群のハザード比が0.71 [CI: 0.52-0.98]と有意な抑制効果を認めたと報告している。

CVDの発症については、当初、貧血改善がCVDを抑制する可能性があると考えられていた。しかし2006年に保存期CKDを対象としたCREATE研究⁶⁾とCHOIR研究⁷⁾という2件のRCTが発表されたが、どちらも目標Hb高値群でCVDを抑制したという結果は示せず、CHOIR研究では目標Hbが11.3 g/dL群に比べ13.5 g/dL群でむしろ死亡またはCVDが多いという結果となった。その後、2009年には2型糖尿病の保存期CKDを対象としたさらに大規模なRCTであるTREAT研究⁸⁾が発表されたが、この研究でもCVDを抑制したという結果は示せず、プラセボ群に比べ、目標Hb高値群(中央値12.5 g/dL)で脳卒中が多いという結果となった。なお、血液透析患者を対象とした大規模なRCTとしては1998年に発表されたNormal Ht研究¹⁶⁾がある。重度の心不全または虚血性心疾患のある血液透析患者を対象とした本試験では、目標Htが30%に対し、42%とした群で死亡または心筋梗塞のイベントが多くなり、研究が途中で中止となった。

これらの研究を含めたPalmerらのメタ解析では⁵⁾、目標Hb高値群と低値群でCVDの相対危険度は1.15 [CI: 0.98-1.33]と有意差は確認されなかったが、脳卒中に関しては1.51(1.03-2.21)と目標Hb高値群の相対危険度が高いという結果であった。

ただCKDのみを対象とした研究ではないが、Hb値が10.1~11.8 g/dLの軽度貧血心不全患者を対象

としたメタ解析¹⁷⁾ではESAにより心不全による入院や総死亡が減ったという報告もある。心不全もCKDでしばしば認められるCVDであるため、対象によっては貧血を改善させることでCVDを減らす可能性もあるが、それを証明したCKDを対象とした大規模研究はない。

前述のわが国のRCTでは⁹⁾、目標Hb高値群が低値群に比べ心肥大(LVMI)が抑制された(目標Hb高値群 vs 低値群: -7.8 g/m² vs -0.1 g/m²)と報告されている。

現時点ではESA治療によりCKDの進行やCVDの発症を抑制する可能性は否定できないものの、目標値をHb 9.0~11.5 g/dLとした場合に比べ、Hb > 12~13 g/dLを目標とした場合、これらについて有意差は認められず、かえってCVDの発症リスクが高まる可能性がある。ただしHb値がさらに低いレベル(例えばHb < 9 g/dL程度)とHb 9~11 g/dL程度を比較して、CKDの進行やCVDの発症を研究した大規模研究はなく、この点は今後の検討課題である。またわが国のRCTではCKDの進行やCVDの発症を抑制すると報告されているものもあるため、海外のデータとは異なる可能性も否定できないが、少数の小規模研究であるため、更なる検討が必要である。

■ 参照

表 各種ガイド・ガイドラインの目標Hb値と治療開始Hb値

指針	目標Hb値	治療開始Hb値
2008 日本透析医学会	11 g/dL以上、13 g/dLを超える場合は減量・休薬を考慮 ^{*1} 。	11 g/dL 未滿
2012 CKD診療ガイド	10~12 g/dL、12 g/dLを超えないように配慮。13 g/dL以上にはしない。	10 g/dL 以下
2012 KDIGOガイドライン	10~11.5 g/dL ^{*2} 、13 g/dLを超えないようにする。	10 g/dL 未滿 ^{*3}

※1 ただし、重篤なCVDの既往や合併のある患者、あるいは医学的に必要のある患者にはHb値12 g/dLを超える場合に減量・休薬を考慮する。

※2 ある患者群では、Hb濃度が11.5 g/dLを超えた場合でもQOLが改善し、リスクが受容できるかもしれないため、個々の症例に応じた治療が必要と思われる。

※3 ある患者群では、より高いHb濃度でQOLが改善し、ESA治療が10 g/dL以上の段階で開始されるかもしれないため、個々の症例に応じた治療が妥当である。

文献検索

検索はPubMed(キーワード: anemia, chronic kidney disease, erythropoietin, randomized, メタ解析)で, 2004年1月~2011年7月の期間で検索した。その他ハンドサーチで論文を集めた。1997年のKuriyamaの論文はわが国においてESA治療による腎保護作用を検討したRCTであり, また1998年のBesarabらの論文も透析患者ではあるが, ESA治療によるCVD発症を検討した大規模RCTであるため重要と判断した。2011年7月以降に発表されたAkizawaらおよびTsubakiharaらの論文もわが国において行われたRCTであり, 参考文献に加えた。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Kuriyama S, et al. Nephron 1997; 77: 176-85.(レベル2)

2. Tsubakihara Y, et al. Ther Apher Dial 2012; 16: 529-40.(レベル2)
3. Gouva C, et al. Kidney Int 2004; 66: 753-60.(レベル2)
4. Cody J, et al. Cochrane Database Syst Rev 2005; 3: CD003266.(レベル1)
5. Palmer SC, et al. Ann Intern Med 2010; 153: 23-33.(レベル1)
6. Drüeke TB, et al. N Engl J Med 2006; 355: 2071-84.(レベル2)
7. Singh AK, et al. N Engl J Med 2006; 355: 2085-98.(レベル2)
8. Pfeffer MA, et al. N Engl J Med 2009; 361: 2019-32.(レベル2)
9. Akizawa T, et al. Ther Apher Dial 2011; 15: 431-40.(レベル2)
10. Roger SD, et al. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 148-56.(レベル2)
11. Levin A, et al. Am J Kidney Dis 2005; 46: 799-811.(レベル2)
12. Rossert J, et al. Am J Kidney Dis 2006; 47: 738-50.(レベル2)
13. Macdougall IC, et al. Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 784-93.(レベル2)
14. Ritz E, et al. Am J Kidney Dis 2007; 49: 194-207.(レベル2)
15. Cianciaruso B, et al. J Nephrol 2008; 21: 861-70.(レベル2)
16. Besarab A, et al. N Engl J Med 1998; 339: 584-90.(レベル2)
17. Ngo K, et al. Cochrane Database Syst Rev 2010; 1: CD007613.(レベル1)

CQ 3

保存期CKDにおける腎性貧血に高用量のESA使用は推奨されるか？

推奨グレード D 保存期CKDにおいて, 目標Hb値を高く設定してESAを高用量使用するとCVD発症リスクが増加する可能性があるため, 推奨しない。

背景・目的

2006年以降, 保存期CKDに対してESAを用いて高い目標Hb値を設定して貧血治療を行ったRCTにおいて, 高い目標Hb値がかえってCVD発症の危険性を高めるとの報告が相次いでなされた。この一因としてESAの投与量の増加が悪影響を及ぼしている可能性が懸念されている。ここではESAの安全性についての検討を行った。

解説

現時点において, 高いHb値そのものが危険であるのか, この高用量(明確な基準はない)のESA投

与が危険であるのか, 十分な根拠はない。しかし, これらの潜在的な危険性は念頭におくべきである。したがって, 目標Hb値を高く設定してESAを高用量投与すると, CVDの発症リスクが増加する可能性があるため, 委員間で討議して推奨しないとした。

2006年のN Engl J Med誌に保存期CKDに対するESA治療に関連した2つのRCTが同時に発表された。DrüekeらによるCREATE研究¹⁾とSinghらによるCHOIR研究²⁾である。CREATE研究では健康成人の基準値に近い目標設定(Hb 13~15 g/dL)とそれより低いHb 10.5~11.5 g/dLの2群に割り付けてエポエチンβを用いて治療介入を行い, その結果, 全身の健康状態や身体機能において有意な改善がみられたが, 両群間でCVD発生に差がみられな

かっただけでなく、透析を必要とした患者数(127 vs. 111, $p=0.03$)や高度の高血圧などの血管障害のイベント発生率($p<0.001$)は高 Hb 群に多かった。CHOIR 研究では、目標 Hb 13.5 g/dL と 11.3 g/dL の 2 群に無作為に割り付けてエポエチン α によって治療介入したが QOL の改善に差はなく、全体で 222 件発生した死亡や心筋梗塞、うっ血性心不全による入院、脳卒中を含む複合イベントのうち 125 例が高 Hb 群、97 例が低 Hb 群であり、高 Hb 群でリスクの増加がみられた(ハザード比: 1.34 [CI: 1.03-1.74])。その後、2009 年に 2 型糖尿病を有する保存期 CKD を対象にした RCT (TREAT 研究) が報告されたが³⁾、やはり、目標 Hb 13 g/dL としてダルベポエチン α 治療を加えた群において主要評価項目でのリスク軽減効果はなく、逆に脳卒中の発生率が有意に高かった(ハザード比: 1.92 [CI: 1.38-2.68])。2010 年の Palmer らによるメタ解析⁴⁾(透析症例の報告を含む)においても、高 Hb 目標群で脳卒中、高血圧、血管アクセスの血栓形成などのリスクを増大させることが示され、死亡や重篤な CVD、末期腎不全のリスクを高める可能性についても言及されている。

このように、腎性貧血の治療において目標 Hb 値を高く設定した場合に合併症の発症リスクを増加させるという報告が相次いたが、一方で、最近これに反するような内容の報告もみられる。フランスの 2 型糖尿病患者を対象とした RCT⁵⁾では、目標 Hb 値 11~12.9 g/dL の subnormal 群に比べ 13~14.9 g/dL の normal 群で高血圧や eGFR の低下を含めた有害事象の増加は認められなかった。Akizawa らによるわが国における RCT⁶⁾においても目標 Hb 値が 11~13 g/dL の群では 9~11 g/dL の群に比べ心肥大が抑制され、かつ有害事象の増加は認めなかった。また、CHOIR 研究と TREAT 研究では、それぞれ事後解析が行われているが、2008 年の CHOIR 研究の解析⁷⁾では、高用量のエポエチン α は、一次エンドポイントのリスク増加に有意に関連していたが、高 Hb 治療群に関連したリスクは、高い Hb 目標値の影響である可能性は示唆されなかった。また、2010 年に報告された TREAT 研究の解析⁸⁾では、ダルベポエチン α への初期反応不良群は、12 週時のダルベポエチン α 投与量が有意に多かったが、平均 Hb は有

意に低く、反応不良群で心血管複合エンドポイントの発生率および死亡率が高いことが示されている。これらの報告から考えると、高い Hb 値の目標設定自体が問題なのではなく、そのために投与される ESA の量が悪影響を及ぼしているようにもとらえられる。しかし、これらの事後解析では高用量の ESA が悪いのか、あるいは ESA 治療に対する低反応性を示す状態そのものが悪いのかは明確にされていない。慢性炎症などでは ESA 低反応性を呈することが示されており、これらの病態の評価とその治療を行う必要がある。さらに、2011 年に発表された TREAT 研究の脳卒中に関する多変量回帰分析を用いた検討⁹⁾において、さまざまな要因を除外してもダルベポエチン α が脳卒中の危険因子として残ったものの、その投与量については発症群と非発症群で差がみられていない。ちなみに前述した CHOIR 研究および TREAT 研究での高 Hb 群の ESA の使用量は、前者がエポエチンで平均値 11,215 単位/週(目標に到達した群は 10,694 単位/週、目標に到達しなかった群は 12,884 単位/週)、後者がダルベポエチンで中央値 175 $\mu\text{g}/\text{月}$ (四分位範囲: 104~305 $\mu\text{g}/\text{月}$)である。これらの研究結果を総合すると、ESA の投与量の増加が直接的に有害な作用を与えているとまでは結論づけられず、その点を明らかにするためには、ほかの要因の排除を考慮した更なるエビデンスの集積が必要であろう。

高用量について、明確に定義はできないが、2012 年の KDIGO^{a)}のガイドラインでは初期投与量で反応しなかった場合、初期投与量の 2 倍以上にすることは避けるように提案するといったことや、ある ESA 量で安定している患者が何らかの病態により ESA 低反応となった場合、安定していたときの量の 2 倍以上は避けるよう提案するといった記載がある。したがって、初期投与量や安定していたときの 2 倍量が一つの目安となるかもしれない。

■ 文献検索

検索は Pubmed(キーワード: chronic kidney disease, erythropoiesis stimulating agents, randomized)(chronic kidney disease, anemia, therapy, events)で、2006 年 1 月~2011 年 7 月の期間で英文

に限定して検索した。その他ハンドサーチで論文を集めた。2011年に発表されたAkizawaらの論文は2011年10月に発表されたが、わが国において行われたRCTであり、目標Hb値を11~13 g/dLと9~11 g/dLの2群で比較し、その効果を検証した報告であり、参考文献に加えた。

■ 参考にした二次資料

- a. Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl* 2012 ; 2 : 279-335.

■ 参考文献

1. Drüeke TB, et al. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2071-84.(レベル 2)
2. Singh AK, et al. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2085-98.(レベル 2)
3. Pfeffer MA, et al. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 2019-32.(レベル 2)
4. Palmer SC, et al. *Intern Med* 2010 ; 153 : 23-33.(レベル 1)
5. Villar E, et al. *J Diabetes Complicat* 2011 ; 25 : 237-43.(レベル 2)
6. Akizawa T, et al. *Ther Apher Dial* 2011 ; 15 : 431-40.(レベル 2)
7. Szczech LA, et al. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 791-8.(レベル 2)
8. Solomon SD, et al. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 1146-55.(レベル 2)
9. Skali H, et al. *Circulation* 2011 ; 124 : 2903-8.(レベル 2)

CQ 4 腎性貧血治療における鉄剤補充は推奨されるか？

推奨グレードC1 腎性貧血治療において、鉄欠乏が示唆される場合は鉄補充を考慮してもよい。ただし、現時点で鉄剤補充に関して明確な安全限界は示されていない。

背景・目的

腎性貧血治療において鉄欠乏があれば鉄剤が使用されるが、鉄剤の過剰投与による有害作用も示されている。鉄剤補充の安全限界について、明確な基準があるか検討した。

解説

腎性貧血患者において、ESA製剤の効果を発揮するためには鉄欠乏を診断し、適切に鉄剤補充を行う必要がある。しかし鉄過剰により感染やその他さまざまな臓器障害を起こす可能性が知られており、鉄過剰は避ける必要がある。残念ながら鉄剤補充の安全限界を検討したエビデンスレベルの高い研究はなく、各国のガイドラインでも鉄剤補充の基準はさまざまである。

血清フェリチン値の上限について2006年のK/DOQIのガイドラインでは、フェリチン500 ng/mL以上の場合に静注鉄を投与することを推奨する根拠は乏しいと記されている。2008年に日本透析医学会より出されたガイドラインでは、日本人のエビデンスが少なく上限値は記載されていない。一方、ESA

使用時の鉄補充の開始基準はK/DOQIでは保存期CKDまたは腹膜透析患者の場合にはTSAT 20%以上かつ血清フェリチン値100 ng/mL、血液透析患者の場合にはTSAT 20%以上かつ血清フェリチン値200 ng/mLを維持するように鉄を補充するとなっている。これに対し、先ほどの日本のガイドラインでは、TSAT 20%以下かつ血清フェリチン値100 ng/mL以下が鉄補充療法の開始基準とされており、これはK/DOQIやほかの諸外国のガイドラインと比べ低い値となっている。また2012年に発表されたKDIGOのガイドラインでは、Hbの増加やESAの減量を目指し、TSAT \leq 30%かつフェリチン値 \leq 500 ng/mLの場合1~3カ月の鉄剤投与を行うことを提案しており、今までのガイドラインに比べ高めの値になっている。

血清フェリチン値と予後について、腎性貧血患者を対象とした鉄剤を用いたRCTにおいて目標フェリチン値で比較したものはほとんどなく、生命予後などのハードエンドポイントをみたものは現時点ではないと思われる。ただいくつかの観察研究ではフェリチン値と予後との関連をみたものもある。米国の保存期CKD453例において、フェリチン値が250 ng/mLより高い群は60 ng/mL未満の群に比

べ、死亡に対するハザード比が 1.45 [CI:0.98-2.05] と有意ではないものの、高い傾向を示している¹⁾。ほかにも透析患者が対象ではあるが、米国の 58,058 例のデータでフェリチン値が 1,200 ng/mL までは死亡のリスクは増えず、1,200 ng/mL 以上で増すという結果が出ている²⁾。また別の米国の 1,774 例の血液透析患者を対象とした研究では、100 ng/mL 以下は生命予後が悪いという結果が出ている³⁾。さらに別の米国の血液透析患者 132 例を対象とした研究では、フェリチン値 100 ng/mL 以上かつ TSAT 20% 以上の例は敗血症のリスクが高い(ハザード比: 2.5 [CI:1.1-5.7])ことが示されている⁴⁾。わが国でも 90 例の血液透析患者を対象とした研究が行われているが、そこではフェリチン値 100 ng/mL 未満に比べ、100 ng/mL 以上で生命予後が悪いという結果になっている⁵⁾。このようにフェリチン値が高いほど生命予後が悪い可能性はある。しかし観察研究であるため、鉄剤投与以外にフェリチン値が高くなる要因があり、そのために生命予後が悪くなったという可能性が残る。またそれぞれの論文で生命予後に差がでるフェリチン値が異なるため、ある値以上で生命予後が悪いのか、それとも高ければ高いほど悪いのかは明確でない。また、低い値でも生命予後が悪いという論文もあり、下限値があるのかどうかについても明らかにされていない。

鉄剤補充の安全限界が定まっていない理由の一つとして、鉄欠乏や鉄過剰を診断する良い指標がないこともあげられる。鉄欠乏を診断するための指標として TSAT およびフェリチン値が簡便性からわが国および海外で一般的に用いられているが、その感度・特異度に関する評価は不十分である⁶⁾。

以上より鉄剤投与により一定の効果がある可能性はあるものの、鉄過剰によりさまざまな障害を起こす可能性もある。しかし、鉄過剰を診断する良い指標はなく、鉄投与を安全に行うための限界を示すための十分なエビデンスは今のところない。したがって、グループ内の討論の結果、推奨グレードは C1 とした。

2008 年の日本透析医学会のガイドラインでは、鉄欠乏状態が除外されない可能性はあるものの、鉄過剰に伴うさまざまな障害を考慮し、必要以上の鉄の

投与は避けるべきとの立場から諸外国と比べ低めの鉄投与開始基準となっている。またこの立場からは安全限界の指標を示すのが理想と思われるが、現状では十分な根拠がない。

保存期 CKD を対象として各学会などから提示されているフェリチン値と TSAT には差がみられる(表)。それぞれ、異なる時期の異なるエビデンスや異なる判断からこれらの数値が決定されている。本ガイドラインでは、個々の症例の病態に応じて上記の数値を参考として治療することを推奨する。

表 各種ガイド・ガイドラインの鉄剤投与基準

指針	鉄剤投与基準
2006 KDOQI ガイドライン	フェリチン値 >100 ng/mL および TSAT >20% を維持するように補充する。ただしフェリチン値 >500 ng/mL で鉄剤を投与するエビデンスは少ない。
2008 日本透析医学会	ESA 療法時、TSAT 20% 以下およびフェリチン値 100 ng/mL 以下で鉄補充を行う。 ^{※1}
2012 CKD 診療ガイド	ESA 療法時、TSAT 20% 以下およびフェリチン値 100 ng/mL 以下で鉄補充を行う。250 ng/mL 以上には意図的に増加させない。
2012 KDIGO ガイドライン	鉄剤未使用の腎性貧血患者では、Hb の増加や ESA の減量が望ましく、TSAT ≤ 30% かつフェリチン値 ≤ 500 ng/mL の場合、鉄剤を投与する。

※1 TSAT とフェリチン値の上限値は明記されていない。

文献検索

検索は PubMed (キーワード: chronic kidney disease, dialysis, hemodialysis, ferritin, iron) で、2004 年 1 月～2011 年 7 月の期間で検索した。その他ハンドサーチで論文を集めた。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Kovesdy CP, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 435-41.(レベル 4)
2. Kalantar-Zadeh K, et al. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 3070-80.(レベル 4)
3. Pollak VE, et al. BMC Nephrol 2009; 10: 6.(レベル 4)
4. Teehan GS, et al. Clin Infect Dis 2004; 38: 1090-4.(レベル 4)

CQ 5

保存期 CKD における腎性貧血治療に長時間作用型 ESA は推奨されるか？

推奨グレード C1 保存期 CKD における腎性貧血に対し、長時間作用型 ESA を用いた治療を考慮してもよい。

背景・目的

近年、従来の遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン製剤 (rHuEPO) に加え、遺伝子工学により新たな製剤が開発され臨床応用が可能となっている。このため、それらを含む総称として ESA という用語が用いられるようになった。rHuEPO のアミノ酸残基を修飾し、糖鎖を増加したダルベポエチン α (DA) やポリエチレングリコール成分を付与したエポエチン β ペゴルなどは、その半減期が非常に長いことから長時間作用型 ESA と呼ばれて区別されており、これら新規の ESA のもつ優位性について検討を行った。

解説

長時間作用型 ESA は、投与頻度を減少させても目標 Hb 濃度を達成できることが保存期腎不全患者を対象とした研究で示唆されている。また、通院回数や疼痛を伴う処置の減少などに大きく寄与する可能性があることも示されている。また、針事故や投与量の誤認などのリスクを回避するといった側面を含めメリットになることから、必要に応じて長時間作用型 ESA を上手く利用することが大切であると考えられる。推奨グレードに関してはサブグループの委員間で検討後 C1 とすることとした。

長時間作用型の ESA は、rHuEPO と比べ半減期が長いことから、より少ない投与回数で Hb 値を改善、維持できることが期待されるとともに、エリスロポエチンとの構造の違いによって本来エリスロポエチンのもつ作用の一部が異なることや体内での作

用時間の相違から、臨床的なアウトカムに変化をもたらす可能性が推測される。しかし、後者に関する差異は現時点で明らかでない。前者においても、保存期 CKD 患者を対象とした報告で rHuEPO から長時間作用型 ESA に変更することで目標 Hb を達成するための投与回数が減少するという点を明確に示しているのは、Gobin らの DA に関するコホート研究 1 件のみである¹⁾。ほかにも毎週の rHuEPO 投与と 2 週間毎の DA 投与を比較した検討²⁾や DA を 2 週間毎の投与から 4 週間毎の投与に切り替えても良好な結果が得られたとの報告^{3,4)}があり、DA の低頻度での投与の有効性や安全性が示されている。しかし、いずれも単群試験で rHuEPO と正しく比較された RCT は存在せず、rHuEPO に対する優位性を示したものではない。エポエチン β ペゴルについても同様で、RCT ではあるが、確認されているのは 2 週間毎と比較して 4 週間毎の投与が劣らないこと、すなわち、エポエチン β ペゴルは 1 カ月毎の投与が可能であるという点のみである^{5,6)}。以上より結論づけられることは、長時間作用型 ESA により 4 週間毎の投与で目標 Hb 値を達成、維持できるということである。長時間作用型 ESA は、薬剤の効果持続時間から考えて少ない頻度で貧血を改善する能力が高いことは想像に難くないが、用量を増やせば rHuEPO も月 1 回投与で目標 Hb 濃度を十分に達成するとの報告もあり(ただし、日本における保険適用量を超える投与量を含む検討)、長時間作用型 ESA を特別推奨すべき確固たる根拠は存在しない。しかし、これらはそれぞれの臨床試験において規定した薬剤投与頻度を遵守できる対象についての結論であり、実際の日常臨床における腎性貧血患者の通

院可能日程を勘案したものではない。

■ 文献検索

検索は PubMed(キーワード: darbepoetin alfa, continuous erythropoietin receptor activator)で、2011年7月までの英文に限定して検索した。その他ハンドサーチで論文を集めた。Rogerらの文献については2011年12月に発表されたが、エポエチンβペゴルの長時間作用の有用性を示した新しい知見であり、参考文献とした。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. Gobin J, et al. Clin Drug Investig 2011 ; 31 : 113-20.(レベル4)
2. Hertel J, et al. Am J Nephrol 2006 ; 355-26 : 149-56.(レベル4)
3. Disney A, et al. Nephrology 2007 ; 12 : 95-101.(レベル4)
4. Agarwal AK, et al. J Intern Med 2006 ; 260 : 577-85.(レベル4)
5. Kessler M, et al. Hemodial Int 2010 ; 14 : 233-9.(レベル2)
6. Roger SD, et al. Nephrol Dial Transplant 2011 ; 26 : 3980-6.(レベル2)

8

CKD と MBD

CQ 1

CKD において、血清リン値を基準値内に保つことは推奨されるか？

推奨グレード C1 血清リン値が高値であるほど CKD の生命予後、腎機能予後は不良であるため、CKD ステージにかかわらず各施設の基準値内に保つことを推奨する。ただし、その具体的な介入方法および到達目標に関しては更なる検討が必要である。

背景・目的

透析患者においては、血清リン高値が死亡や CVD と関連していることが、さまざまな観察研究から明らかとなっている^{1~4)}。ここでは、同様のことが、リン排泄機構が完全には廃絶されていない非透析 CKD 患者においても成立するか文献的に考察した。

解説

最近、CKD 患者における血清リン値と生命予後の関係に関するメタ解析⁵⁾が報告され、非透析患者でも、透析患者同様、1 mg/dL 上昇に伴い総死亡リスクが 29% 上昇することが示された。十分な交絡因子で補正された報告に限れば、総死亡リスクは 1 mg/dL につき 35% に上昇するが、心血管死に関しては条件を満たす報告が少なく十分な解析はなされていない。腎機能予後に関しては、男性退役軍人⁶⁾や CKD 患者⁷⁾によるコホート研究により、血清リン高値が腎死リスクと関連することが報告されており、サロゲートマーカーである GFR 変化率に関しても同様の報告がなされている^{8,9)}。同様の検討は腎移植患者においてもなされており、血清リン高値と総死亡および移植腎喪失リスクの上昇との間に有意

な関係があることが示されている^{10,11)}。さらに一般住民においても、心血管イベント¹²⁾や CKD の発症・進展¹³⁾と血清リン値が関連することが報告されており、基準値内であっても高値に傾けば予後に悪影響を与えることが示唆されている。

現時点では、血清リン値を異なる目標値に設定して予後を比較した RCT は存在しないため、どれくらいの範囲にコントロールすれば予後が最も良くなるかに関しては明らかになっていない。上記のように血清リン値が基準値内であっても相対的高値であることがリスクにつながることは、近年同定された新規リン利尿因子である FGF23 (fibroblast growth factor 23) が、血清リン値に先立って CKD のより早期からすでに上昇しており^{14,15)}、生命予後や腎機能予後と強く関連すること^{15~19)}などを踏まえると、あらゆる CKD ステージにおいて血清リン値を基準値内 (2.5~4.5 mg/dL 程度) に保つことは、有益であると考えられ^{a)}、場合によっては、血清リン値が基準値内であっても FGF23 分泌の刺激となるような経口リン負荷を減らす努力が必要となるかもしれない。アンケート法によるリン摂取量と予後の間に有意な関連がみられなかったとする報告²⁰⁾がある (第 3 章 CQ5 を参照)。一方、リン吸着薬を投与していた群で総死亡リスクや CKD の進展が抑えられたとする報告²¹⁾がある。治療介入の方法、対象、目標、

そして時期に関して、まだまだ検討すべき課題が多く残っていると言わざるをえない。しかし、血清リン高値と死亡リスク上昇の関係は確かなものであり^{b)}、推奨度は C1 とした。

■ 文献検索

PubMed(キーワード: phosphorus OR phosphate, chronic kidney disease, disease progression OR mortality)にて、2002年～2011年7月の期間に限定して検索を行った。しかしながら、本領域においては、近年非常に重要な研究が次々と報告されており、本文では2011年8月以降に報告されたものも一部引用した。引用理由に関してはそれぞれ以下に示す。

文献 11. 移植後の予後と血清リンの関係を高度の統計的手法を用いて詳細に検討されており、これまで報告されている文献よりもバイアスが少ないことから引用した。

文献 15. わが国で行われた前向きコホート研究で、それまで海外の報告で一般的に用いられていた C 端 FGF23 ではなく、わが国で広く用いられる全長 FGF23 による検討という点で、臨床的に貴重な報告であることから引用した。

文献 20. あらゆる CKD においてリン負荷を減らすことが注目されるなかで、保存期においては必ずしもリン摂取量が少ないほど予後が良いというわけではないことを大規模観察研究で示した数少ない報告であったため、臨床的に意義深いと判断し引用した。

■ 参考にした二次資料

- a. 日本透析医学会. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の

診療ガイドライン.

- b. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder(CKD-MBD).

■ 参考文献

- Block GA, et al. J Am Soc Nephrol 2004 ; 15 : 2208-18.(レベル 4)
- Young EW, et al. Kidney Int 2005 ; 67 : 1179-87.(レベル 4)
- Kalantar-Zadeh K, et al. Kidney Int 2006 ; 70 : 771-80.(レベル 4)
- Floege J, et al. Nephrol Dial Transplant 2011 ; 26 : 1948-55.(レベル 4)
- Palmer SC, et al. JAMA 2011 ; 305 : 1119-27.(レベル 4)
- Schwarz S, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2006 ; 1 : 825-31.(レベル 4)
- Tangri N, et al. JAMA 2011 ; 305 : 1553-9.(レベル 4)
- Voormolen N, et al. Nephrol Dial Transplant 2007 ; 22 : 2909-16.(レベル 4)
- Chue CD, et al. Nephrol Dial Transplant 2011 ; 26 : 2576-82.(レベル 4)
- Moore J, et al. Clin Transplant 2011 ; 25 : 406-16.(レベル 4)
- Sampaio MS, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 2712-21.(レベル 4)
- Dhingra R, et al. Arch Intern Med 2007 ; 167 : 879-85.(レベル 4)
- O'Seaghda CM, et al. Nephrol Dial Transplant 2011 ; 26 : 2885-90.(レベル 4)
- Isakova T, et al. Kidney Int 2011 ; 79 : 1370-8.(レベル 4)
- Nakano C, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2012 ; 7 : 810-9.(レベル 4)
- Fliser D, et al. J Am Soc Nephrol. 2007 ; 18 : 2600-8.(レベル 4)
- Parker BD, et al. Ann Intern Med 2010 ; 152 : 640-8.(レベル 4)
- Isakova T, et al. JAMA 2011 ; 305 : 2432-9.(レベル 4)
- Wolf M, et al. J Am Soc Nephrol 2011 ; 22 : 956-66.(レベル 4)
- Murtaugh MA, et al. Nephrol Dial Transplant 2012 ; 27 : 990-6.(レベル 4)
- Kovesdy CP, et al. Am J Kidney Dis 2010 ; 56 : 842-51.(レベル 4)

CQ 2 PTH 値は CKD の生命予後に影響を及ぼすか？

- PTH 値が CKD の生命予後に影響を及ぼすかは明らかではない。

背景・目的

CKD-MBD という概念が示すように、カルシウム・リン代謝が骨病変や石灰化に関与することや、これらの異常が CVD の発症や予後に関わることが知られている。しかしながら、これらのメカニズムに含まれる PTH が独立して CKD の予後に影響を及ぼすかは明らかではない。これについて文献検索を行い、検討を行った。

解説

詳細な検索を行ったが、非透析 CKD における PTH と予後の関係をみた文献は限られていた。このなかで参考となると考えられた 1 つの文献を抽出した¹⁾。システマティックレビューであったが、そのほとんどの研究の対象患者が血液透析患者、腹膜透析患者、移植患者であり、この文献において PTH に関して解析を行った研究のうち、非透析 CKD を対象としたものは 2 つしかなかった。

1 つ目の文献は 515 例の男性 CKD 患者を対象とした研究で、後ろ向き研究であった²⁾。対象患者の平均年齢は 69 歳、平均推定 GFR は 31.1 mL/分/1.73 m²、平均 intact PTH レベルは 103 pg/mL であった。この研究では、PTH < 65 pg/mL の患者をリファレンスとし、65~110、111~179、>179 の各々の群に分けて死亡リスクに関して調整因子(年齢、人種、BMI、喫煙、合併症、eGFR、Ca、P、Alb、T-chol、ビタミン D 製剤の使用、カルシウム含有薬剤の使用)を含めて解析したところ、PTH 値が高くなればなるほど、そのリスクが高くなることが示されている。また、PTH 値を連続変数として解析しても同様の結果が得られている。さらに PTH < 65 pg/mL と PTH > 65 pg/mL の 2 群に分けて、年齢(>70、≤70)、人種(白人、黒人)、糖尿病の有無、CVD の有無、推定 GFR (>30、≤30)、血清 Ca 値(>9.2、

≤9.2)、血清リン値(>4.0、≤4.0)、ビタミン D 製剤使用の有無でも PTH 値の高い群で死亡のリスクが高まる傾向にあった。しかしながらこの研究では、観察期間が中央値で 2.3 年と短い期間であったが、透析導入前に 127 例の患者が死亡しており、130 例の患者が透析となっていた。この結果はわが国の一般的な CKD 患者の経過とは大きく異なり、かなり特殊な集団であることが考えられた。

システマティックレビューより得られたもう 1 つの文献は、透析歴のない、455 例の CKD 患者を含んだ、後ろ向きのコホート研究である³⁾。対象患者の平均年齢は 68 歳で、CKD ステージ 3 が 84%、4 が 15%、5 が 1% で、観察期間は 1 年であった。この研究では、intact PTH レベルが <110 mg/mL の群をリファレンスとすると、110~199 mg/mL の群は死亡と透析導入のハザード比が 1.66、200~299 の群は 2.78、≥300 の群は 4.57 であった。しかしながら、研究対象の患者数が少ないことと、また PTH が測定されている患者に関してはバイアスがかかってしまっている可能性が高いと思われ、その他いくつかの限界があると考えられた。

これらの結果のみを考慮すると、非透析 CKD では PTH が予後に影響を及ぼすのではないかと考えられてしまうかもしれない。しかしながら、すべての CKD を含めたシステマティックレビューでは、これに反して PTH は予後に影響しないことが示されている。この結果は、前述のように血液透析患者、腹膜透析患者、移植患者を主に含んだ結果であり、それ以外の CKD に関しては当てはまるかどうかは不明である。上記 2 つの論文のみで非透析患者において PTH が予後に影響を及ぼすとは断定できないと考える。したがって、PTH は予後に関係するかを示すためには更なる研究が必要であると思われる。K/DOQI ガイドラインにおいては、エキスパートオピニオンに基づきステージに応じて段階的に値が設定されている。また、日本透析医学会の慢性腎臓病

に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドラインでは、これらの結果を踏まえて、PTH 値に関しては明確な管理目標値を設定せず、基準値上限(intact PTH で概ね 65 pg/mL 程度)を超える場合は可能であれば是正することを考慮することとしている^{a)}。したがって、P、Ca のコントロールを優先的に考え、可能であれば正常範囲内を目指し治療を行うことが望ましいのではないと思われる。

■ 文献検索

検索は PubMed(キーワード: parathyroid hormone, chronic kidney disease, メタ解析)にて、2011 年 7 月までを対象期間として行った。必要に応

じて重要な文献を採用した。これにより 12 件の文献が抽出され、このなかから本 CQ に該当する文献 1 件を選択した。さらにこれに含まれる 2 つの文献を参考にした。

■ 参考にした二次資料

- a. 日本透析医学会. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン.

■ 参考文献

1. Palmer SC, et al. JAMA 2011 ; 305 : 1119-27.(レベル 4)
2. Kovesdy CP, et al. Kidney Int 2008 ; 73 : 1296-302.(レベル 4)
3. Smith DH, et al. J Bone Miner Metab 2009 ; 27 : 287-94.(レベル 4)

CQ 3

CKD における血管石灰化は CVD 発症のリスクを増加させるか？

- CKD における血管石灰化が CVD 発症のリスクを増加させる可能性がある。

背景・目的

大動脈・冠動脈などの血管石灰化は CKD-MBD における重要な病態であり、臨床の現場でも苦慮することが多いと考えられる。CVD の発症には、粥状硬化性動脈硬化が関与することが知られており、透析患者では血管石灰化が死亡や CVD 発症の危険因子であることが報告されている。しかしながら、非透析 CKD における血管石灰化が CVD 発症のリスクを増加させるかは明らかにされていない。そこでここでは、血管石灰化が非透析 CKD の CVD 発症のリスクを増加させるかについての文献を検索し、解説することとした。

解説

透析患者では、血管石灰化が著明であることがよく知られており、これに関係する数々の研究が報告されている。これらの患者では、血管石灰化の有無が予後や CVD 発症に関係することが多くの研究で

示されているが、非透析 CKD における血管石灰化に関する研究報告は検索したがほとんどなかった。血管石灰化と CVD に関する文献を検索したところ、有用な 30 件の前向きコホート研究のみをメタ解析したシステマティックレビューが最もエビデンスレベルの高い論文であった¹⁾。しかしながら、この論文では腎機能障害をもった患者を対象とした 5 件の研究を含んでいたものの、これらはいずれも透析患者であった。この論文に含まれるその他の研究に関しては、腎機能、蛋白尿については全く触れられていなかった。この透析患者を対象とした 5 件の研究の解析は全部で 1,098 例の患者から成り、124 件のイベントが観察された。このうち石灰化をもつ患者は 599 例で、そのうち 104 例がイベントを発症していた(オッズ比: 6.22)。これらの結果からは、透析患者では血管石灰化は CVD 発症の強い予測因子であると考えられた。

一方、非透析 CKD における血管石灰化と CVD または死亡について検索したところ、2 件の文献を見つけることができた。1 つ目の研究は 117 例の非透

析患者を対象とした研究である²⁾。対象患者の平均のクレアチニンクリアランスは36.6 mL/分/1.73 m²であった。この研究の結果、冠動脈石灰化の存在は、心血管イベント、入院、死亡に関係しており、重度の冠動脈石灰化は、冠動脈イベントおよび入院の予測因子となることが示されている。また、2つ目の研究は、蛋白尿を認める2型糖尿病性腎症の患者225例を対象としており、平均のeGFRは52 mL/分/1.73 m²であった³⁾。この研究でも、前述の研究と同様に冠動脈石灰化の程度が死亡の重要な予測因子であることを報告している。

またこれ以外の論文で、エビデンスレベルの高い論文を1件見つけた^{a)}。この研究は、対象をCKDに限定した研究ではないが、6,722例を対象としており、中央値で3.8年フォローされていた。フォロー中に162件の冠動脈イベントが発症し、うち89件が急性心筋梗塞や冠動脈疾患による死亡という重篤なイベントであった。冠動脈石灰化スコアの値により、0、1~100、101~300、>300と4つのグループに分けたところ、スコアが高い群ほどこれらのイベントの発症率が高くなることが示された。このなかにCKD患者が含まれている可能性はあると思われる。

以上をまとめると、非透析CKDでの血管石灰化とCVD発症に関する研究は少ないが、透析患者およびCKDに着目しないそれ以外の患者を対象としたさまざまな研究の結果からは、血管石灰化の存在はCVD発症に強く関係しており、非透析CKDにお

いても同様のことがいえるのではないかと考えられる。

■ 文献検索

検索はPubMed(キーワード: calcification, chronic kidney disease, cardiovascular event)にて、2011年7月に対象期間を限定せずに行った。これにより32件の文献が抽出され、このなかから本CQに該当すると考えられた文献2件(1件:メタ解析, 1件:前向きコホート研究)を選択したが、メタ解析は非透析CKDを含まないものであった。

また、coronary artery calcification, chronic kidney disease, mortalityで同様の検索を行い、108件の文献が抽出された。このなかで本CQに関係すると考えられる文献は1件のみであった。

■ 参考にした二次資料

- a. Detrano R, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008; 358: 1336-45.(レベル4)

■ 参考文献

1. Renneberg RJ, et al. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 185-97.(レベル4)
2. Watanabe R, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 189-94.(レベル4)
3. Chiu YW, et al. *Kidney Int* 2010; 77: 1107-14.(レベル4)

CQ 4 ビタミンD製剤はCKDに推奨されるか?

推奨グレード C1 活性型ビタミンD製剤がCKDの進展を抑制するかは明らかではないが、生命予後を改善する可能性があるため使用を考慮してもよい。

背景・目的

近年CKDのごく初期から血中の活性型ビタミンDが低下することが明らかにされ^{1,2)}、非透析CKDにおいて、ビタミンD製剤の投与が臨床アウトカムにどう影響するか文献的に考察した。

解説

ビタミンDは、前駆物質が日光照射により皮膚で合成もしくは天然型ビタミンDとして経口摂取の後、肝臓で25位の水酸化を受け、安定型基質である25-hydroxyvitamin D(25(OH)D)に形を変え、その後腎臓で1位の水酸化を受け、生理活性をもつ1,25-

dihydroxyvitamin D (カルシトリオール；活性型ビタミン D)となる。

25(OH)D 低値で表される天然型ビタミン D 不足は、透析患者³⁾のみならず、非透析 CKD⁴⁾や一般健常人⁵⁾においても、総死亡リスクの上昇と有意な相関を示すことが報告されている^{a,b)}。特に非透析 CKD では、eGFR 30 mL/分/1.73 m²以下になると 25(OH)D が有意に低値となることが報告^{1.6)}されており、活性型ビタミン D 濃度とは独立して予後に関連することが示されている⁷⁾。最近、天然型ビタミン D の一種であるコレカルシフェロール(わが国未承認)が、一般健常人、特に高齢女性において、生命予後を改善することがメタ解析で示された⁸⁾が、非透析 CKD におけるサブグループ解析は行われていない。

透析患者では腎臓でのビタミン D 活性化が障害されており、二次性副甲状腺機能亢進症の治療として活性型ビタミン D 製剤(アルファカルシドール、カルシトリオール)の投与は古くから行われてきた。その後さまざまな観察研究により、活性型ビタミン D 製剤の投与が、血清 P, Ca, PTH 値とは独立して、総死亡・心血管死亡の低リスクと関連することが示されている⁹⁻¹³⁾が、RCT による裏付けはいまだなされていない。

非透析 CKD でも活性型ビタミン D 製剤の服用が総死亡リスク低下と関連することは報告されており^{14,15)}、わが国からも CVD 発症リスクの低下と関連したとする報告¹⁶⁾はあるが、やはり RCT での立証はされていない。ビタミン D アナログ製剤であるパリカルシトール(わが国未承認)は、動物実験や観察研究^{14,15)}で裏付けられた心筋保護作用をもつとされたが、ヒトの RCT ではそれを証明することはできなかった¹⁷⁾。一方、腎機能予後に関しては、パリカルシトール投与によりサロゲートマーカーであるアルブミン尿が減少することが RCT¹⁸⁻²⁰⁾で示されており、特定のビタミン D アナログ製剤では蛋白尿の減少を介した腎保護作用が期待できるといえるが、透析導入や Cr 倍化をエンドポイントとした RCT は現時点では報告されていない。

ビタミン D アナログ製剤は一般に活性型ビタミン D 製剤に比し Ca 上昇作用が少ないとされる。そ

れでもパリカルシトールによる RCT¹⁷⁾では、プラセボ群に比し高カルシウム血症を呈した症例が多かったと報告されており、ビタミン D アナログ製剤での結果を単純に外挿して活性型ビタミン D 製剤を用いることは、高カルシウム血症を介して腎臓に害を及ぼしてしまう可能性をもはらんでいるかもしれない。一般に非透析 CKD では、アルファカルシドール 0.5 μg/日、カルシトリオール 0.25 μg/日までは腎機能に対する悪影響は少ないとされている。CKD において、尿中 Ca 排泄をどの範囲に維持するべきかについて明確な基準はないが、厚生労働省ホルモン受容機構異常調査研究班により作成された「活性型ビタミン D による副甲状腺機能低下症の治療基準」^{c)}では、早朝空腹時の尿中 Ca/Cr 比を 0.3 以下に抑えることが勧められている。

CKD のごく初期から活性型ビタミン D 濃度が低下するという観察研究結果¹²⁾を踏まえると、非透析 CKD 患者における少量の活性型ビタミン D 製剤の投与は、高カルシウム血症を伴わない高 PTH 血症や腎不全末期の低カルシウム血症の是正という面においては妥当であろうと考えられるため C1 とした。ただし、腎機能予後や生命予後を含めた病態の改善に対して有効であるかについては RCT による裏付けが必要である。なお、同様のことはサプリメントとして入手可能な天然型ビタミン D の腎保護作用についても当てはまる。

■ 文献検索

PubMed(キーワード: vitamin D or vitamin D analog, chronic kidney disease, disease progression or mortality)にて、2002年～2011年7月の期間に限定して検索を行った。しかしながら、本領域においては、近年非常に重要な研究が次々と報告されており、本文では2011年8月以降に報告されたものも一部引用した。引用理由に関してはそれぞれ以下に示す。

文献 2. わが国で行われた前向きコホートで、ビタミン D 充足状態を表す 25(OH)D がリン負荷の指標である FGF23 と独立して予後に関連することを示した点で、臨床的に貴重な報告であることから引用した。

文献 17. これまで多くの観察研究で示されてきたビタミン D の心保護作用が, 介入研究では証明できなかった点で臨床的に意義深いと判断し引用した.

■ 参考にした二次資料

- a. 日本透析医学会. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン.
- b. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD).
- c. 厚生労働省ホルモン受容機構異常調査研究班. 活性型ビタミン D による副甲状腺機能低下症の治療基準.

■ 参考文献

1. Levin A, et al. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 31-8.(レベル 4)
2. Nakano C, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 810-9.(レベル 4)
3. Wolf M, et al. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 1004-13.(レベル 4)
4. Pilz S, et al. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 58 : 374-82.(レベル 4)
5. Melamed ML, et al. *Arch Intern Med* 2008 ; 168 : 1629-37.(レベル 4)

6. Chonchol M, et al. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 134-9.(レベル 4)
7. Dobnig H, et al. *Arch Intern Med* 2008 ; 168 : 1340-9.(レベル 4)
8. Bjelakovic G, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 : CD007470.(レベル 1)
9. Shoji T, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 179-84.(レベル 4)
10. Teng M, et al. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 1115-25.(レベル 4)
11. Kalantar-Zadeh K, et al. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 771-80.(レベル 4)
12. Tentori F, et al. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 1858-65.(レベル 4)
13. Naves-Diaz M, et al. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 1070-8.(レベル 4)
14. Kovesdy CP, et al. *Arch Intern Med* 2008 ; 168 : 397-403.(レベル 4)
15. Shoben AB, et al. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1613-9.(レベル 4)
16. Sugiura S, et al. *Clin Exp Nephrol* 2010 ; 14 : 43-50.(レベル 4)
17. Thadhani R, et al. *JAMA* 2012 ; 307 : 674-84.(レベル 2)
18. Agarwal R, et al. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 2823-8.(レベル 2)
19. Fishbane S, et al. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 647-52.(レベル 2)
20. de Zeeuw D, et al. *Lancet* 2010 ; 376 : 1543-51.(レベル 2)

9

糖尿病性腎症

CQ 1

アルブミン尿測定, eGFR は糖尿病性腎症の早期診断に有用か？

- 早期糖尿病性腎症の診断に, アルブミン尿の測定は必須である.
- 早期糖尿病性腎症の診断に, eGFR は有用でない.

背景・目的

糖尿病性腎症は, 1998年より, わが国の透析療法導入における原疾患の1位となり, その割合は2011年には44.2%となった. また, 2011年末の全透析症例に占める割合も36.6%と原疾患の1位となった. 糖尿病性腎症による腎不全症例を減らす対策としては, 早期の診断と治療が不可欠である. わが国の糖尿病性腎症に関する日本糖尿病学会・日本腎臓学会合同委員会の分類では, 微量アルブミン尿が出現した時点で, 早期腎症(第2期)と分類する. 一方, CKDにおいては, アルブミン尿(蛋白尿)増加と同様eGFR低下が, 腎障害進展やCVDの予後規定因子とされており, 糖尿病性腎症においても, 診断のうえで重要な因子と考えられる. そこで, アルブミン尿とeGFRの糖尿病性腎症早期診断における有用性について検討した.

解説

アルブミン尿とeGFRの糖尿病性腎症早期診断における有用性については, アルブミン尿とeGFRが腎機能予後やCVDを予測できるかという観点から検討した. アルブミン尿は, 早期の段階から腎機能予後やCVDを予測する指標であり, 早期糖尿病性腎症の診断に有用である. 一方, 特に蛋白尿陰性の

場合の軽度eGFR低下は腎機能予後やCVDを予測できず, 早期糖尿病性腎症の診断には有用でない.

1. アルブミン尿測定

アルブミン尿はCVDの進行およびCVD発症の予測因子である.

アルブミン尿増加は, 腎機能予後, 心血管予後を規定する重要な因子であるが, 微量のアルブミン尿出現が, その後のアルブミン尿増加の予測因子になるかについて検討した. わが国の2型糖尿病1,558例の約8年におけるJDCSの検討では, アルブミン尿が30 mg/gCr以下の群では, 300 mg/gCr以上になる頻度は年率0.23%であるのに対し, 30~150 mg/gCrの群ではその頻度は年率1.86%に上昇した. また, 30~150 mg/gCrの群が300 mg/gCr以上になるリスクは, 30 mg/gCr以下の群の8.45倍(4.97-14.38)であった¹⁾. このように, 微量アルブミン尿出現は, その後のアルブミン尿増加を予測する因子である.

また心血管イベント予測の観点からは, 5,097例を対象としたUKPDS研究の報告がある. 2型糖尿病の心血管イベントの発症率は, アルブミン尿が50 mg/L未満の症例では年率0.7%であるが, アルブミン尿が50~299 mg/Lの症例で年率2.0%, 300 mg/L以上の症例では年率3.5%, と上昇することが報告

されている²⁾。同様の所見は、442例の成人1型糖尿病の5年間の観察研究からも報告されている。症例をアルブミン尿で12.5 mg/L未満、12.5~30 mg/L、31~299 mg/L、300 mg/L以上に群分けして検討したところ、CVD、腎不全、あるいは死亡の複合エンドポイントの達成率は、アルブミン尿の程度に正相関した³⁾。このように、アルブミン尿が増加すると、腎機能予後、心血管予後が悪化することが報告されており、腎症の診断が予後判定に重要である。なお、現在わが国での病期分類では、アルブミン尿30 mg/gCrが早期腎症の基準とされているが、カットオフ値、さらにその性差については必ずしも明確な根拠が示されていない。今後、臨床的に意義のあるカットオフ値の設定が望まれる。

2. eGFR低下

蛋白尿陰性例のeGFR低下は、CKD進行およびCVD発症の予測因子ではない。

次に、eGFRが腎機能予後や心血管障害を予測できるかについて検討した。アルブミン尿が15~150 $\mu\text{g}/\text{分}$ の1型糖尿病44例における検討では、発症早期にGFRが増加し、糸球体過剰濾過が生じた症例では、腎および心血管障害が進行することが示されている⁴⁾。このような発症早期の過剰濾過に関しては、2型糖尿病では明らかな記載がない。一方、2型糖尿病では、eGFRの低下と腎機能予後、およびCVD進行の関連が示されている。2型糖尿病1,538例を11年間観察したコホート研究では、eGFRが60 mL/分/1.73 m^2 未満へ低下することの心血管死亡に対するハザード比は1.18(0.92-1.52)であることが示された。しかし、eGFR低下に伴った段階的な心血管死亡リスクの上昇は、顕性アルブミン尿の症例群に限った所見であり、コホート全体の解析では心血管死亡リスクの有意な増加は、eGFRが15~29 mL/分/1.73 m^2 と高度に低下した群でのみ認められた⁵⁾。同様の所見は、10,640例の2型糖尿病の解析でも報告されている。eGFR 90 mL/分/1.73 m^2 以上かつ正常アルブミン尿の症例をコントロールとした際、心血管イベント、心血管死、あるいは透析導入やCr 2倍化などの腎イベントは、いずれも正常アルブミン

尿においては、eGFR 60 mL/分/1.73 m^2 未満の腎機能低下が高度な群でのみリスクをそれぞれ1.33(1.029-1.75)、1.85(1.17-2.92)、3.95(1.38-11.34)倍へと増加させた。しかし、顕性アルブミン尿の症例では、eGFR 90~60 mL/分/1.73 m^2 の軽度低下でもハザード比はそれぞれ1.67(1.09-2.57)、3.61(2.02-6.43)、16.3(5.49-47.42)であった⁶⁾。このように、高度に低下したeGFRは、アルブミン尿の有無にかかわらず腎機能予後やCVDを予測できる因子と考えられるが、特に蛋白尿陰性の場合の軽度eGFR低下は腎機能予後やCVDを予測できない。同様の結果が日本人の2型糖尿病患者を対象としたコホート研究からも報告されている⁷⁾。したがって、eGFR低下の早期腎症の診断としては、そのカットオフ値を含め明確ではない。

3. 早期腎症診断の問題点と今後の課題

一方、アルブミン尿とeGFRの関係からは、注意すべき点が生唆されている。2型糖尿病301例における検討では、39%にeGFR 60 mL/分/1.73 m^2 未満の腎機能障害を認めたが、そのうち39%がアルブミン尿20 $\mu\text{g}/\text{分}$ 未満の正常アルブミン尿であり、35%が20~200 $\mu\text{g}/\text{分}$ の微量アルブミン尿であった⁸⁾。同様に、2型糖尿病7,596例の検討では、eGFR 60 mL/分/1.73 m^2 未満の症例のうち、48.8%が正常アルブミン尿であった⁹⁾。同様の結果が日本人の2型糖尿病患者を対象としたコホート研究からも報告されている¹⁰⁾。このように、正常アルブミン尿や微量アルブミン尿であってもeGFRが低下する症例が多数存在することが示されている。10年以上の糖尿病歴のある1型糖尿病105例を対象とした腎生検による組織学的検討では、正常アルブミン尿であってもGFRの低下例においては、糸球体病変が存在する場合があることが示されている¹¹⁾。したがって、アルブミン尿では発見できない早期の腎症が存在する可能性があり、腎機能低下を反映する糖尿病性腎症の感度、特異度の高いマーカーが必要と考えられる。

さらに、糖尿病性腎症の判定には病理学的な判定が必要であるが、病理学的な早期の腎症の判定基準は明らかではなく、病理所見とアルブミン尿、およびeGFRとの関連も明確ではない。今後、腎病理所

見と、アルブミン尿、および eGFR との関連、あるいはより鋭敏な糖尿病性腎症を表すバイオマーカーの検索が必要である。

4. まとめ

以上のように、現在早期腎症の診断基準として用いられている早期アルブミン尿の検出は腎機能予後や CVD 発症を予測でき、早期腎症の診断としての有用性が確認された。一方、eGFR は腎症進行の指標となる。

文献検索

アルブミン尿増加が腎機能予後や CVD 発症を予測できるかについては、PubMed(キーワード: diabetic nephropathy, normoalbuminuria, microalbuminuria, progression および diabetic nephropathy, microalbuminuria, transition)で、2011 年 7 月に期間を限定して検索した。

また、eGFR が腎機能予後や CVD 発症を予測できるかについては、PubMed(キーワード: diabetic nephropathy, glomerular filtration rate, progressed

および diabetic nephropathy, glomerular filtration rate, mortality)で、2011 年 7 月に期間を限定して検索した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Katayama S, et al. Diabetologia 2011 ; 54 : 1025-31.(レベル 4)
2. Adler AI, et al. Kidney Int 2003 ; 63 : 225-32.(レベル 4)
3. Agardh CD, et al. Diabetes Res Clin Pract 1997 ; 35 : 113-21.(レベル 4)
4. Mogensen CE, et al. N Engl J Med 1984 ; 311 (2) : 89-93.(レベル 4)
5. Bruno G, et al. Diabetologia 2007 ; 50 : 941-8.(レベル 4)
6. Ninomiya T, et al. J Am Soc Nephrol 2009 ; 20 : 1813-21.(レベル 4)
7. Bouchi R, et al. Hypertens Res 2009 ; 32 : 381-6.(レベル 4)
8. MacIsaac RJ, et al. Diabetes Care 2004 ; 27 : 195-200.(レベル 4)
9. Middleton RJ, et al. Nephrol Dial Transplant 2006 ; 21 : 88-92.(レベル 4)
10. Hanai K, et al. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 1884-8.(レベル 4)
11. Caramori ML, et al. Diabetes 2003 ; 52 : 1036-40.(レベル 4)

CQ 2

糖尿病性腎症の発症・進展を抑制するために厳格な血糖コントロールは推奨されるか？

- 推奨グレード B** 早期腎症の発症・進展を抑制するために厳格な血糖コントロールを推奨する。
- 推奨グレード B** 早期腎症では HbA1c の目標値を 7.0%未満とする。顕性腎症以降では、腎症進展に対する厳格な血糖コントロールの効果は明らかではない。

背景・目的

糖尿病は慢性的に持続する高血糖がその病態の主体であり、高血糖そのものが腎症を含む糖尿病血管合併症の主たる因子と考えられる。厳格な血糖コントロールが糖尿病性腎症(以下、腎症)の発症・進展を抑制するかについて疫学的検索により検証する。

解説

1. 早期腎症の発症・進展抑制に対する血糖コントロールの効果

早期腎症の発症・進展の抑制を抑制するために厳格な血糖コントロールが推奨され、HbA1c の目標値は 7.0%未満とする。

厳格な血糖コントロールの早期腎症の発症・進展に対する効果を検証した RCT としては、1 型糖尿病

を対象とした DCCT¹⁾ および 2 型糖尿病患者を対象とした Kumamoto 研究²⁾, UKPDS33³⁾, ACCORD⁴⁾, ADVANCE⁵⁾, VADT⁶⁾ を抽出した。また, DCCT あるいは, UKPDS33 の追跡研究として行われた DCCT/EDIC⁷⁾ および UKPDS80⁸⁾ をそれぞれ選定した。さらに, 2 型糖尿病を対象としたこれら RCT を含むメタ解析が 2 件^{9,10)} 抽出された。

1) 1 型糖尿病

DCCT(試験期間中平均 HbA1c 値; 強化療法群 7%前後, 通常療法群 9%前後)においては, 微量アルブミン尿の発症が強化療法群で 34%のリスク低減を示し, また顕性アルブミン尿への進展は 56%のリスク低減をもって抑制された。さらに, EDIC(DCCT の試験終了後の追跡研究)において, 血糖コントロールに対する強化療法群では, 試験終了後には通常療法群と強化療法群の間で HbA1c の差が縮小したにもかかわらず, 試験終了の 7~8 年後もなお腎症の発症抑制効果(強化療法群でオッズ比 59%の低下)と顕性アルブミン尿への進展抑制(強化療法群でオッズ比 84%の低下)が持続していた。さらに, 血清 Cr 値 2.0 mg/dL 以上に進展した 24 例中, 通常療法群は 19 例であったのに対して, 強化療法群では 5 例と有意に進展が抑制されていた。また, DCCT 開始後 22 年間のフォローアップ研究¹¹⁾においても, GFR (60 mL/分/1.73 m² 未満)は強化療法群で 50%のリスクの低減がみられ, GFR 低下速度も通常療法群で 1.56 mL/分/年に対して, 強化療法群で 1.27 mL/分/1.73 m²/年と有意に抑制されていた。

2) 2 型糖尿病

わが国のインスリン治療 2 型糖尿病患者を対象とした Kumamoto 研究(観察期間中の平均 HbA1c; 強化療法群 7.5%, 通常療法群 9.8%)において, 6 年間の腎症の累積悪化率は, 一次予防群で, 通常療法群 28.0%に対してインスリン強化療法を行った強化療法群で 7.7%と有意に低下し, 二次予防群における腎症累積悪化率もまた, 通常療法群が 32.0%に対して, 強化療法群が 11.5%と有意に低下した。さらに強化インスリン療法による腎症の相対リスク低下率は, 一次予防群/二次介入群において, それぞれ, 微量アルブミン尿(30 mg/日以上)62%/52%, 蛋白尿(アルブミン尿 300 mg/日以上)100%/100%であっ

た。同研究から, HbA1c 6.9%未満への血糖コントロールが腎症の発症と進行を抑制しうる目標となることが示された。また, 英国で行われた UKPDS33 (観察期間中の HbA1c; 中央値強化療法群 7.0%, 通常療法群 7.9%)では, 通常療法群に比べて強化療法群において, 腎症を含む細小血管合併症の発症が 25%低下した³⁾。さらに UKPDS の試験終了 10 年後の追跡調査においても, 腎症を含む細小血管合併症の発症は, HbA1c の差が通常療法群と強化療法群間で縮小したにもかかわらず, 強化療法群で, 通常療法群に比べてなお 24%の低下を認めた。ACCORD(終了時 HbA1c; 強化療法群 6.4%, 通常療法群 7.5%)においては, 微量アルブミン尿発症が 21%低下, また, 顕性アルブミン尿発症が 31%低下し⁴⁾, さらに ADVANCE(終了時 HbA1c 値; 強化療法群 6.8%, 通常療法群 7.3%)においても, 腎イベントの 21%のリスク低下と, 微量アルブミン尿の新規発症を 9%低下することが示された⁵⁾。しかし, VADT(終了時 HbA1c 値; 強化療法群 6.9%, 通常療法群 8.4%)では, 早期腎症の発症は通常療法群(13.8%)と強化療法群(9.7%)の間に有意差を認めなかった。しかし, 正常アルブミン尿から微量アルブミン尿あるいは顕性アルブミン尿への進展は通常療法群 14.7%に対して, 強化療法群で 10.0%と低下し, アルブミン尿の増加についてもまた, 通常療法群 13.0%に対して, 強化療法群では 9.1%と有意に低値であった⁶⁾。また, 2 型糖尿病を対象とした上述の RCT を含む 13 件のメタ解析(終了時平均 HbA1c 値; 強化療法群 6.7%, 通常療法群 7.5%)によると, 厳格な血糖コントロールは, 通常治療群に対して, 微量アルブミン尿の発症と増悪の相対リスクが有意に低いことが示された(0.90 [CI: 0.85-0.96])⁹⁾。しかし, 腎不全あるいは血清 Cr 値の倍化に対する相対リスクは, 両者間で差はなかった(1.03 [CI: 0.85-1.08])。また, 8 件の RCT を解析対象としたメタ解析では, 強化療法群の腎症の発症に対する有意な相対リスクの低下は認めなかった(0.83 [CI: 0.64-1.06])¹⁰⁾。

以上より, 2 型糖尿病を対象とした複数の RCT を解析対象とした 2 件のメタ解析の結果に違いがあるものの, 早期腎症の発症・進展を抑制するため, 厳

格な血糖コントロールを推奨した(推奨グレード B)。なお、そのための血糖コントロールの目標値は、上記の各 RCT の強化療法群における実際の目標達成値からは、HbA1c 7.0% 未満とすることを推奨した(推奨グレード B)。

2. 顕性腎症以降の腎症進展抑制に対する血糖コントロールの効果

顕性腎症以降では、糖尿病性腎症進展に対する厳格な血糖コントロールの効果は明らかではない。

顕性腎症以降の腎症病期の進展に対する血糖コントロールの効果を前向きに検討した報告は現在のところ存在しない。したがって、厳格な血糖コントロールの顕性腎症に対する進展抑制効果は明らかではない。

3. HbA1c を用いる場合の注意点

なお、血糖コントロールの評価としての HbA1c は、腎性貧血でエリスロポエチン製剤による治療中、鉄欠乏性貧血の回復期、出血、溶血性疾患などの幼若赤血球が増加する病態、赤血球寿命が短縮される病態(肝硬変、透析患者など)の影響により低値になるため、その評価には注意する。その場合、グリコアルブミン、血糖値を指標に血糖コントロールに努める。

■ 文献検索

PubMed(キーワード: diabetes and intensive glu-

cose control and nephropathy, diabetes and intensive glucose control and microvascular complications, hyperglycemia and intensive treatment and diabetes and nephropathy)で、1990年1月～2011年7月の期間で検索した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993 ; 329 : 977-86.(レベル 2)
2. Ohkubo Y, et al. Diabetes Res Clin Pract 1995 ; 28 : 103-17.(レベル 2)
3. UK Prospective Diabetes Study(UKPDS)Group. Lancet 1998 ; 352 : 837-53.(レベル 2)
4. Ismail-Beigi F, et al. Lancet 2010 ; 376 : 419-30.(レベル 2)
5. Patel A, et al. N Engl J Med 2008 ; 358 : 2560-72.(レベル 2)
6. Duckworth W, et al. N Engl J Med 2009 ; 360 : 129-39.(レベル 2)
7. Writing Team of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications(EDIC)study. JAMA 2003 ; 290 : 2159-67.(レベル 4)
8. Holman RR, et al. N Engl J Med 2008 ; 359 : 1577-89.(レベル 4)
9. Boussageon R, et al. BMJ 2011 ; 343 : d4169.(レベル 1)
10. Hemmingsen B, et al. BMJ 2011 ; 343 : d6898.(レベル 1)
11. de Boer IH, et al. N Engl J Med 2011 ; 365 : 2366-76.(レベル 4)

CQ 3

糖尿病性腎症のCVD合併を抑制するために厳格な血糖コントロールは推奨されるか？

推奨グレードC1 血糖コントロールは糖尿病性腎症患者のCVDを抑制する可能性があるため推奨する。ただし、低血糖を避け、個々の患者のリスクに応じた血糖コントロールに努めることが重要である。

背景・目的

微量アルブミン尿・蛋白尿、腎機能低下はCVDの独立した危険因子であり、糖尿病性腎症(以下、腎症)をはじめとするCKDはCVDを高率に併発する。そこで、腎症患者における血糖コントロールのCVD発症抑制に対する効果について疫学的検索による検証を行った。

解説

PubMedにて“diabetic nephropathy and intensive glucose control and cardiovascular disease”をキーワードとして、糖尿病性腎症における血糖コントロールのCVDに対する抑制効果を検討したRCT、メタ解析、臨床試験について検索した結果、いずれも抽出されなかった。また、前述の血糖コントロールの腎症の発症・進展抑制効果を検証したRCTにおいても、そのサブ解析として、微量アルブミン尿あるいは、顕性アルブミン尿を有する患者に対するCVDの発症を追跡調査した検討はなされていない。したがって、本CQを検証するために重要と考えられた以下の報告をハンドサーチにて選出した。

1. 腎症におけるCVD発症抑制に対する血糖コントロールの効果

血糖コントロールは腎症におけるCVD発症を抑制する可能性がある。

Steno-2研究(プロトコルの詳細はCQ10を参照)は、微量アルブミン尿を有する2型糖尿病患者に対する血糖コントロールを含む多角的強化療法の

CVD発症の抑制効果を検討したRCTである。血糖コントロールは多角的強化療法群で通常療法群に比べて、HbA1cを有意に低下させ(終了時HbA1c値；多角的強化療法群7.9%，通常療法群9.0%， $p < 0.001$)、またCVD発症リスクも有意に低下した(ハザード比0.47 [CI: 0.24-0.73])¹⁾。しかし、本研究の目標HbA1c 6.5%を達成できた割合は多角的強化療法群で約15%と多くはなく、また通常療法群との間に有意差は示されなかった($p = 0.06$)こと、したがって、さらに血糖コントロール単独のCVD発症抑制効果は明らかではないことに留意が必要である。

2. 血糖コントロールの腎症寛解とCVD発症抑制に及ぼす効果

血糖コントロールは、早期腎症の寛解をきたす因子の一つであり、早期腎症の寛解はCVDの発症を抑制する可能性がある。

微量アルブミン尿あるいは蛋白尿、腎機能低下は腎症を含むCKDにおいて独立したCVD発症の危険因子と認識されている。したがって、尿アルブミン排泄量の低下・減少、つまり腎症の寛解・退縮が、CVDの発症抑制に寄与している可能性がある。日本人の早期腎症216例を対象に6年間追跡したコホート研究において、顕性腎症期以上に進展した群は28%にすぎなかったものの、正常アルブミン尿期へ改善した寛解群は51%、50%以上尿中アルブミン排泄率が減少した退縮群は54%であったことが示された²⁾。観察期間中の良好な血糖コントロール(HbA1c 7.35%未満)は、寛解に関与しうる因子として関与していた。さらに2年間観察期間を延長したところ、CVD(透析導入、狭心症、心筋梗塞、心不

全の悪化、脳出血、脳梗塞による死亡と入院を複合イベントとした)の累積発生率は、追跡中に1回でも尿中アルブミン値が50%以上改善した群では、改善しなかった群に比べて有意に低いことが示された³⁾。さらに、後述する Steno-2 研究においても、31%の症例が微量アルブミン尿から正常アルブミン尿への寛解をきたしており、HbA1cの低下が寛解に至る独立した因子であった⁴⁾。以上より、良好な血糖コントロールは、早期腎症の寛解あるいは退縮をきたす因子の一つとして重要であり、それによる腎症の寛解が CVD 発症の抑制に寄与している可能性が考えられる。

3. 血糖コントロールにおける注意点

低血糖を生じないように糖尿病罹患歴・年齢・既存の糖尿病血管合併症の有無など、個々のリスクに応じた血糖コントロールに努める必要がある。

血糖コントロール単独での腎症における CVD 合併抑制の効果は明らかではない。しかし、血糖コントロールは腎症における多角的強化療法の中心的治療として、また早期腎症寛解のための因子として、CVD 発症の抑制に寄与する可能性があるため推奨グレードは C1 とした。ただし、2 型糖尿病に対して、厳格な血糖コントロールを目指して管理すると重篤な低血糖の発症は増加し、また CVD 発症と死亡率

増加のリスクになりうることも報告されていることから^{a~c)}、低血糖を生じないように糖尿病罹患歴、年齢、既存の糖尿病血管合併症の有無など、個々のリスクに応じた血糖コントロールに努める必要がある。

■ 文献検索

PubMed(キーワード: diabetic nephropathy, intensive glucose control, cardiovascular disease)にて、1990 年 1 月～2011 年 7 月の期間で検索した。

■ 参考にした二次資料

- Ismail-Beigi F, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010 ; 376 (9739) : 419-30.
- Patel A, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358(24) : 2560-72.
- Boussageon R, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes ; meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011 ; 343 : d4169.

■ 参考文献

- Gaede P, et al. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 383-93.(レベル 2)
- Araki S, et al. *Diabetes* 2005 ; 54 : 2983-7.(レベル 4)
- Araki S, et al. *Diabetes* 2007 ; 56 : 1727-30.(レベル 4)
- Gaede P, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 2784-8.(レベル 4)

CQ 4

糖尿病性腎症および糖尿病合併 CKD における血糖コントロールの第一選択薬は何が推奨されるか？

- 糖尿病性腎症の発症・進展における糖尿病治療薬間の優劣は明らかではない。早期腎症では個々の病態に応じた糖尿病治療薬を選択し、顕性腎症後期以降では、腎機能に応じた糖尿病治療薬を選択する必要がある。
- 糖尿病合併 CKD では、腎機能に応じた糖尿病治療薬を選択する必要がある。

背景・目的

糖尿病の薬物療法は、注射薬としてインスリンあるいは、GLP-1 受容体作動薬、経口血糖降下薬とし

て、SU(スルホニル尿素)薬、速効型インスリン分泌促進薬、チアゾリジン薬、ビッグアナイド薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、DPP-4 阻害薬が用いられるが、2 型糖尿病における厳格な血糖コントロールは、早

期腎症の発症・進展を抑制しうる可能性があることが、複数のRCT(UKPDS33, ACCORD, ADVANCE, Kumamoto 研究)により示されている。本CQでは、糖尿病性腎症(以下、腎症)における血糖コントロールの第一選択薬は何か推奨されるかについて、2型糖尿病対象とした腎症を含む血管合併症抑制に対する血糖コントロールの有効性を検討したRCTにおいて、血糖病治療薬間に差異があるのか、またどの糖尿病治療薬が推奨されるかを検証した。

解 説

1. 腎症における血糖コントロールの第一選択薬は？

腎症の発症・進展における糖尿病治療薬間の優劣は明らかではないため、早期腎症では個々の病態に応じた糖尿病治療薬を選択し、厳格な血糖コントロールを行う。

糖尿病治療薬間の腎症の発症・進展に対する効果について、その優劣を直接比較した試験はない。したがって、2型糖尿病を対象としたRCTのうち、UKPDS33^{1,2)}, ACCORD³⁾, ADVANCE⁴⁾を選択し、これらの試験において通常治療群と強化療法群の両群に投与された薬剤の種類の違いと血糖改善効果、および腎症の発症・進展抑制効果についての差異に関して検証した。UKPDS33では、強化療法群において、インスリン、SU薬(クロルプロパミド、グリベンクラミド)、メトホルミンが使用されているが、それら各血糖降下薬によるHbA1c低下作用に差はなく、また、腎症を含む細小血管合併症の発症リスクも同程度であった。また、ADVANCEでは、強化療法群において、グリクラジドMR(グリクラジドの徐放性製剤：わが国未発売)を基本として投与され、さらにインスリン、メトホルミン、チアゾリジン薬が追加された。インスリンとSU薬の使用頻度が強化療法で高かったが、メトホルミン、チアゾリジン薬の投与頻度は同程度であった。さらにACCORDでは、強化療法群での血糖降下薬に制限はなく、インスリン、メトホルミン、SU薬あるいは速効型インスリン分泌促進薬、DPP-4阻害薬、チアゾリジン薬が投与された。インスリン、メトホルミン、SU薬

あるいは速効型インスリン分泌促進薬、DPP-4阻害薬の使用頻度は、通常療法群と強化療法群間で差はなかったが、チアゾリジン薬の投与が、通常療法群58%に対して、強化療法群で92%と強化療法群における使用頻度が高かった。しかし、各薬剤の血糖降下作用とアルブミン尿の減少に与える影響とその優劣に関しては明らかではない。このように、2型糖尿病を対象とした早期腎症の発症・進展の抑制には厳格な血糖コントロールが重要であるが、インスリンあるいは経口血糖降下薬の種類を問わず、血糖コントロールを早期に厳格に行うことが重要である。

2. 顕性腎症後期以降の糖尿病治療薬投与における注意点

顕性腎症後期以降では、低血糖のリスクが高くなるため、腎機能に応じた糖尿病治療薬を選択する必要がある。

顕性腎症後期以降では、腎での糖新生の低下、腎機能低下による薬物動態の変化、腎におけるインスリン代謝の低下などにより低血糖の危険が高まるため注意が必要である^{a)}。経口血糖降下薬のうちわが国においては、すべてのSU薬は重篤な腎機能障害のある患者には禁忌である。そのなかでも特にグリベンクラミド、アセトヘキサミドは、それら薬剤の活性代謝物の蓄積によって低血糖が遷延しやすい。また、速効型インスリン分泌促進薬のうちナテグリニドも、腎不全患者ではその活性代謝物の蓄積によって低血糖が遷延しやすいため禁忌である。メトホルミンは、中等度腎機能低下例には慎重投与が可能であるが、高度腎機能低下例では乳酸アシドーシスの危険があるため禁忌である。チアゾリジン薬は、腎排泄性でないため、腎機能低下でも投与量の調節は不要である。また、チアゾリジン薬を検証したメタ解析が1件あり、同薬剤のアルブミン尿・蛋白尿の減少効果が示されている^{b)}。しかし、わが国で使用可能なピオグリタゾン高度腎機能障害例では禁忌とされており、また、ナトリウム貯留に伴う浮腫の増加、心不全の副作用のため、その使用には注意が必要である。インクレチン関連薬は種類により腎機能障害に合わせて減量投与(シダグリプチン、

ビルダグリプチン, アログリプチン, アナグリプチン, エキセナチド), 高度腎機能障害では禁忌(エキセナチド), いずれの腎機能でも用量調節の必要なし(リナグリプチン, テネリグリプチン, リラグルチド)とされている。しかし, 腎症の発症・進展に対する長期的な効果に関しては現在のところ明らかにはされていない。α-グルコシダーゼ阻害薬のうちアカルボース, ボグリボースは減量の必要はないが, ミグリトールは約 60%が未変化体のまま吸収され尿へ排泄されるため, 高度腎機能障害例ではその蓄積性が指摘されており他剤を選択する。インスリン療法を行う場合も腎機能低下時には, インスリンの半減期が長くなり低血糖の危険が高くなるため, 適宜, 投与量の減量を要する。以上のように腎不全期では, 低血糖を生じさせないように腎機能に応じた糖尿病治療薬の選択が重要であるが, 疫学的検索のうえでは, 糖尿病治療薬間の優劣は明らかではない。

文献検索

PubMed(キーワード: diabetes and intensive glu-

cose control and nephropathy, search diabetes and intensive glucose control and nephropathy limits : humans, clinical trial, meta-analysis, randomized controlled trial)にて 1990 年 1 月~2011 年 7 月の期間で検索を行った。

参考にした二次資料

- NKF KDOQI guidelines : Clinical Practice Recommendation 2 : Multifaceted Approach to Intervention in Diabetes and Chronic Kidney Disease.
- Sarafidis PA, et al. Effect of thiazolidinediones on albuminuria and proteinuria in diabetes : a meta-analysis. Am J Kidney Dis 2010 ; 55 : 835-47.

参考文献

- UK Prospective Diabetes Study(UKPDS)Group. Lancet 1998 ; 352 : 837-53.(レベル 2)
- UK Prospective Diabetes Study(UKPDS)Group. Lancet 1998 ; 352 : 854-65.(レベル 4)
- Gerstein HC, et al. N Engl J Med 2008 ; 358 : 2545-59.(レベル 2)
- Patel A, et al. N Engl J Med 2008 ; 358 : 2560-72.(レベル 2)

CQ 5

高血圧を伴う糖尿病性腎症に食塩摂取制限は推奨されるか？

- 推奨グレード B** 高血圧を伴う糖尿病性腎症の血圧を下げるため, 食塩摂取制限を推奨する。
推奨グレード B 高血圧を伴う糖尿病性腎症には, 6 g/日未満の食塩摂取制限を推奨する。
推奨グレード C2 高血圧を伴う糖尿病性腎症には, 3 g/日未満の食塩摂取制限は推奨しない。

背景・目的

一般に高血圧症例における食塩摂取が, 血圧に深く関与することが知られている。また, 腎機能障害を伴う症例では, 食塩感受性が亢進していることが多いため, 減塩による降圧効果が期待される。高血圧治療ガイドライン 2009 では, 保存期腎不全症例には 6 g/日未満の制限食が推奨されている。そこで, 糖尿病性腎症において, 食塩制限による血圧および蛋白尿に与える影響を検討した。

解説

糖尿病性腎症に対する食塩制限は, 単独でも降圧効果があるとともに, 薬剤の併用下でも降圧効果とともに蛋白尿減少効果がある。しかし, 長期の総死亡あるいは CVD に対する食塩制限の効果は必ずしも明確ではない。

1. 降圧効果

食塩制限には降圧効果がある。

糖尿病性腎症における食塩制限が血圧および蛋白尿に与える影響に関しては、1つのシステマティックレビューと4つの介入研究がある。13の研究(254例)から成るシステマティックレビューの結果では、1型糖尿病で食塩摂取を196 mmol/日(11 g/日)としたところ収縮期で7.11 mmHg、拡張期で3.13 mmHg血圧が低下した。同様に2型糖尿病では食塩摂取を125 mmol/日(7.3 g/日)に制限すると収縮期で6.90 mmHg、拡張期で2.87 mmHg血圧が低下した¹⁾。

介入研究においても同様の結果が示されている。90 mmol(約5.3 g)/日の食塩制限食下にある腎症を伴った1型糖尿病16例に、100 mmol(約5.8 g)の食塩あるいはプラセボを二重盲検で4週間投与したところ、プラセボ投与で診察時血圧が約5 mmHg低下し、血圧とアンジオテンシンⅡ濃度は負の相関関係を示した²⁾。同様の所見は2型糖尿病でも報告されている。血圧160/95 mmHg以上の高血圧を伴う2型糖尿病34例における検討では、食事指導による食塩摂取制限により尿中Na排泄量を198.7 mmol/日から136.8 mmol/日に低下させた際に、収縮期血圧は19.2 mmHg低下した³⁾。同様に、2型糖尿病の腎症を伴う15例と伴わない15例を対象とした食塩制限食20 mmol(約1.2 g)/日と食塩負荷食220 mmol(約12.9 g)/日の5日間ずつのクロスオーバー試験では、腎症を伴わない群では、減塩による降圧効果は明らかでなかったが、腎症を伴う群では血圧が5 mmHg程低下した。また、腎症を伴う症例では、67%に食塩感受性を認めた⁴⁾。

さらに、同様の食塩感受性の傾向が非高血圧症例においても示されている。血清Cr値が正常の2型糖尿病32例(正常アルブミン11例、微量アルブミン12例、顕性アルブミン尿9例)における検討では、正常アルブミン尿群に比し、微量アルブミン尿および顕性アルブミン尿群で食塩感受性が高かった。また、血圧が130/85 mmHg未満の症例では、食塩制限により血圧低下とともに、アルブミン排泄量も低下することが示された⁵⁾。

2. 総死亡およびCVD

食塩制限による総死亡およびCVDイベント減少効果は明らかではない。

一方、このような降圧効果のほかに、長期の総死亡あるいはCVDに対する食塩制限の効果に関して、1型および2型糖尿病に対してそれぞれの報告がある。1型糖尿病2,807例における約10年間の観察研究では、尿中Na排泄により3群に分けて検討したところ、尿中Na排泄が多かった群および少なかった群の両群で総死亡率が高く、中間の群で死亡率が低かった。さらに、尿中Na排泄量が少ないほど透析導入率が高かった⁶⁾。また、2型糖尿病638例に対する約10年間の観察研究では、尿中Na排泄が100 mmol/日増加すると総死亡が28%低下する関係であった。心血管死亡に関して同様に、尿中Na排泄が増加すると心血管死亡が低下した⁷⁾。このように、長期の総死亡あるいはCVDに対しては、尿中Na排泄低下例は必ずしも予後良好の指標とは言えない。しかし、いずれの結果も、試験開始時の尿中Na排泄と長期予後との関連を検討した結果であり、その後の試験期間中における食塩摂取に関しては検討されていない。今後長期の介入試験の結果が待たれる。

このように、1型および2型糖尿病の腎症発症例には、食塩制限が降圧を得るうえで有効であるが、長期予後に関しては更なる検討が必要である。

3. 降圧薬と食塩制限の併用

降圧薬投与下での食塩制限は有用である。

一方、内服薬との関連でも食塩制限の有効性が示されている。高血圧を有する2型糖尿病で、尿中アルブミン排泄量が10~200 μg/分の20例に対する検討では、ロサルタン投与に加えて食塩制限を行ったところ、食塩制限を加えないロサルタン投与群に比して血圧が収縮期9.7 mmHg、拡張期5.5 mmHg、平均血圧7.3 mmHg低下した。また、アルブミン尿も29%減少した⁸⁾。さらに、腎症を伴った2型糖尿病15例に対する検討では、ジルチアゼム投与に加えて50 mmol(約2.9 g)/日の食塩制限を行うと、血圧低下とともに尿中アルブミン排泄量が平均2,967 mg/日から1,294 mg/日に低下した。一方、250 mmol(約14.6 g)/日の食塩負荷の状態では、ジルチアゼム投与による降圧効果は同程度に認めるものの、尿中ア

ルブミン排泄量の低下は認められなかった⁹⁾。したがって、降圧薬投与下においても、降圧効果や蛋白尿減少効果を十分に引き出すためには、食塩制限が必要である。

4. まとめ

以上のように、食塩制限は、単独でも降圧効果があると同時に、薬剤の併用下でも降圧効果とともに蛋白尿減少効果を発揮する。したがって、糖尿病の高血圧合併例において食塩摂取制限は推奨される。具体的な食塩摂取制限の値に関しては、議論の余地があるものの、2012年7月に発表された日本高血圧学会減塩委員会からの提言では、糖尿病やCKDに対し、CVDや末期腎不全の予防のためにも、1日6g未満の食塩制限を推奨している。またCKD診療ガイド2012では、1日3g以上、6g未満を推奨している。一般住民や1型糖尿病を対象としたコホート研究で、特に高齢者において、過度の塩分制限は食欲を低下させ、脱水状態の助長による腎機能を悪化させる可能性が示されている(第4章CQ3の解説参照)。したがって、少なくとも現時点では3g/日未満にしないことが安全であると考えられたため、推奨グレードC2とした。ただし、長期予後、心血管イベントなどとの関連に関しては一定の見解が得られておらず、前向き長期介入試験が期待される。

文献検索

糖尿病性腎症において、食塩制限が血圧および蛋白尿に与える影響を検討するために、PubMed(キーワード: sodium restriction and diabetic nephropathy and hypertension), salt restriction and diabetic nephropathy and hypertension, salt intake and hypertension and diabetic nephropathy, および sodium intake and hypertension and diabetic nephropathy で、2011年7月に期間を限定して検索した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Suckling RJ, et al. Cochrane Database Syst Rev 2010 : CD006763.(レベル1)
2. Mühlhauser I, et al. Diabetologia 1996 ; 39 : 212-9.(レベル2)
3. Dodson PM, et al. BMJ 1989 ; 298 : 227-30.(レベル2)
4. Strojek K, et al. Nephrol Dial Transplant 2005 ; 20 : 2113-9.(レベル2)
5. Imanishi M, et al. Diabetes Care 2001 ; 24 : 111-6.(レベル2)
6. Thomas MC, et al. Diabetes Care 2011 ; 34 : 861-6.(レベル4)
7. Ekinci EI, et al. Diabetes Care 2011 ; 34 : 703-9.(レベル4)
8. Houlihan CA, et al. Diabetes Care 2002 ; 25 : 663-71.(レベル2)
9. Bakris GL, et al. Ann Intern Med 1996 ; 125 : 201-4.(レベル2)

CQ 6

糖尿病性腎症における高血圧治療の第一選択薬としてRA系阻害薬は推奨されるか？

推奨グレード A 糖尿病性腎症の進行を抑制するため、RA系阻害薬を第一選択薬として推奨する。

背景・目的

高血圧治療においては、生活習慣の改善のみでは目標降圧値に達することが困難な場合、降圧薬による治療が必要となる。降圧療法によるCVDの発症予防効果は降圧薬の種類によらず、降圧度の大きさに比例することが大規模臨床試験のメタ解析から示されている^{1,2)}。しかし、種々の病態に対しては、病態に応じた適切な降圧薬を選択する必要がある。高血圧治療ガイドライン2009では、糖尿病を合併した降圧薬の目標は130/80 mmHgとされるが、その際を選択する薬剤につき、腎機能予後の改善あるいは進展抑制効果の点から検討した。

解説

RA系阻害薬は糖尿病性腎症の正常アルブミン尿から顕性アルブミン尿まで、アルブミン尿/蛋白尿増加を抑制する効果、および腎機能低下を抑制する効果が示されている。

1. 正常および微量アルブミン尿例

正常および微量アルブミン尿症例におけるRA系阻害薬投与は、アルブミン尿/蛋白尿増加を抑制する。

RA系阻害薬の腎機能予後改善効果、あるいは進展抑制効果については、各病期において多く示されている。正常アルブミン尿における検討では、2型糖尿病4,447例の検討がある。オルメサルタンは、プラセボに対して収縮期血圧低下とともに微量アルブミン尿発現期間を23%延長した³⁾。同様に、高血圧を伴う正常アルブミン尿の2型糖尿病1,209例に、

トランドラプリルとベラパミルの併用、トランドラプリル単独、ベラパミル単独、またはプラセボを投与した検討では、微量アルブミン尿の出現は、プラセボに比較してトランドラプリルとベラパミル併用により2.6倍、トランドラプリル単独により2.1倍遅延した⁴⁾。

加えて、正常あるいは微量アルブミン尿に対しての腎機能予後改善効果、あるいは進展抑制効果については、1型糖尿病530例におけるリシノプリルまたはプラセボ投与の検討がある。尿アルブミン排泄率は、リシノプリル群でプラセボ群より24%低く、リシノプリルによる尿アルブミン排泄率抑制効果は、正常アルブミン症例より、微量アルブミン尿例で高い傾向が認められた⁵⁾。また、アルブミン尿20~300 mg/日を認める2型糖尿病にエナラプリルあるいはプラセボを投与した52例の検討では、4年間の観察期間後にエナラプリル投与群では尿蛋白排泄量が低下した⁶⁾。同様の所見が、ARBに関しても報告されている。微量アルブミン尿を認める2型糖尿病527例を対象としたわが国での検討では、テルミサルタン投与が用量依存性に顕性アルブミン尿への移行を抑制した⁷⁾。さらに、微量アルブミン尿を認める2型糖尿病に対するイルベサルタン投与でも顕性アルブミン尿への進行は、プラセボ群で14.9%であったのに対し、イルベサルタン150 mg群では9.7%、300 mg群では5.2%であり、プラセボ群に比しイルベサルタン150 mg群では39% ($p=0.08$)、300 mg群では70% ($p<0.001$)の顕性アルブミン尿への進展抑制効果が認められた⁸⁾。

一方、正常アルブミン尿で正常血圧の糖尿病症例に対するRA系阻害薬の投与に関しては、否定的な報告もある。正常アルブミン尿で正常血圧の1型糖尿病285例の検討では、ロサルタンおよびエナラプ

リル投与での微量アルブミン尿への進展は、それぞれプラセボ群より悪化および同程度であった⁹⁾。同様に、正常アルブミン尿で、血圧もほぼ正常の1型糖尿病3,326例および2型糖尿病1,905例による検討では、カンデサルタンの微量アルブミン尿への進行抑制効果は、プラセボに比して5.53%低いのみであり、有意差はなかった¹⁰⁾。

2. 顕性アルブミン尿例

顕性アルブミン尿症例におけるRA系阻害薬には腎機能障害進行抑制効果がある。

顕性アルブミン尿を認める症例でもRA系阻害薬の腎機能障害進行抑制に対する有効性が示されている。顕性アルブミン尿を認める409例の1型糖尿病例に対するカプトプリル投与による検討では、カプトプリル群は、プラセボ群に比し、血清Cr倍化の頻度を48%、透析導入、腎移植あるいは死亡に至る頻度を50%軽減した¹¹⁾。ARBによる検討でも同様の所見が報告されている。高血圧を伴う顕性アルブミン尿の2型糖尿病1,516例へロサルタンあるいはプラセボを投与した検討では、ロサルタン群は、プラセボ群に比し、血清Crの倍化を25%抑制($p=0.006$)、透析導入を28%抑制($p=0.002$)した¹²⁾。同様に、進行した腎症を伴う2型糖尿病の高血圧例1,715例に、イルベサルタン、アムロジピンあるいはプラセボを投与した検討では、血清Crの倍化はプラセボに比較して33%、アムロジピンに比較して37%改善した¹³⁾。このように、早期から進行した腎障害例にまでRA系阻害薬が腎機能障害進行抑制に有用であることが示されている。

3. レニン阻害薬

レニン阻害薬には腎機能障害進行抑制効果がある。

レニン阻害薬においても腎機能障害進行抑制に対する有効性が示されている。平均350mg/日のアルブミン尿と高血圧を伴う2型糖尿病に、アリスキレンを投与したところ、血圧低下とともにアルブミン尿が減少した¹⁴⁾。また、アリスキレンの用量依存性の検討では、アリスキレン投与が300mgまでは投

与量依存性に血圧、アルブミン尿が改善することが確認された¹⁵⁾。なお、ARBとの併用の検討では、高血圧を伴う2型糖尿病に、ロサルタンに加えてアリスキレンを投与した場合、アリスキレン追加投与で、降圧効果は軽度であったが、アルブミン尿減少効果は増強された¹⁶⁾。また、そのサブ解析により、アリスキレンのアルブミン尿減少効果は、血圧に依存せずほぼ一定であることが示された¹⁷⁾。このように、レニン阻害薬には蛋白尿減少効果があることが示されている。なお、2型糖尿病に対するアリスキレンとRA系阻害薬との併用試験であるALTITUDE試験において、RA系阻害薬にアリスキレンを追加した群でRA系阻害薬による治療群を上回る有益性がなかったうえに、腎合併症、高カリウム血症、および低血圧の発現率が高かった。この所見より、アリスキレンはACE阻害薬またはARBを投与中の糖尿病患者には併用禁忌となっている「ただし、ACE阻害薬またはARB投与を含むほかの降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く」(添付文書参照)。

4. RA系阻害薬と他剤との比較

RA系阻害薬は、蛋白尿減少、腎機能障害進行抑制およびCVD予防において他剤に比して有用との報告が多い。

一方、RA系阻害薬のプラセボのみならず他剤に対する優位性も示されている。正常アルブミン尿の2型糖尿病に対するトランドラプリルとベラパミルにおける2年間の検討では、トランドラプリルの微量アルブミン尿への進行抑制効果に対する優位性が示された¹⁸⁾。微量アルブミン尿を呈する2型糖尿病に対するリシノプリルとニフェジピンの1年間の比較試験でも、リシノプリルのアルブミン尿減少効果の優位性が示された²⁰⁾。さらに、900mg/日以上蛋白尿と血清Crが男性1.2~3.0mg/dLおよび女性1.2~3.0mg/dLの腎症を呈する2型糖尿病1,715例を対象とした、イルベサルタンあるいはアムロジピン投与による検討では、降圧効果には両薬剤で差がなかったものの、腎機能の低下およびCVDの複合エンドポイントにおける改善効果、および血清Cr

の2倍化に対する抑制効果が、イルベサルタン群でアムロジピン群あるいはプラセボ群を上回った¹³⁾。

しかしながら、RA系阻害薬と他剤との同等性を示した結果もある。正常あるいは微量アルブミン尿の436例を対象としたわが国でのエナラプリルとニフェジピンによる検討では、アルブミン尿の増加抑制効果や心血管イベント発症抑制効果は、両群間で差はなかった²¹⁾。また、正常アルブミン尿あるいは微量アルブミン尿を対象とした2型糖尿病に対するシラザプリルとアムロジピンの3年間の検討でも、GFRの低下率やアルブミン尿の増加に差を認めなかった²²⁾。このように、多くのCa拮抗薬との比較では、RA系阻害が同等、あるいはそれ以上に蛋白尿減少効果、腎機能保持効果、およびCVD改善効果があることが示されている。

5. RA系阻害薬間の比較

RA系阻害薬間での差は明らかでない。

ACE阻害薬とARBとの比較も報告されている。早期腎症の2型糖尿病250例における多施設でのテルミサルタンおよびエナラプリルによる5年間の検討では、GFR減少抑制効果は両群間で差はなかった²³⁾。また、テルミサルタンとロサルタンによるARB間での比較検討では、52週の観察期間で、血圧低下には両群間で差はなかったが、尿アルブミン低下率はロサルタンに比しテルミサルタンで高かった²⁴⁾。一方、テルミサルタンとバルサルタンの検討では、蛋白尿低下率と降圧効果には差がなかった²⁵⁾。このようにRA系阻害薬間の検討では、有意差を認めないとの報告が多い。

6. まとめ

以上より、RA系阻害薬は腎保護の観点から有用性があると考えられ、第一選択薬として考慮されるべきである。

文献検索

RAS系阻害薬は腎予後を改善するか、あるいは進

展を抑制するかについて、PubMed(キーワード: ARB and hypertension and diabetic nephropathy, ACEI and hypertension and diabetic nephropathy あるいは, RAS and hypertension and diabetic nephropathy)で、2011年7月に期間を限定して検索した。

参考にした二次資料

- a. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease, *Kidney Int* 2012; 2(Suppl): 337-414.

参考文献

1. Turnbull F, et al. *Lancet* 2003; 362: 1527-35.(レベル1)
2. Turnbull F, et al. *J Hypertens* 2007; 25: 951-8.(レベル1)
3. Haller H, et al. *N Engl J Med* 2011; 364: 907-17.(レベル2)
4. The BErgamo NEphrologic DIabetes Complications Trial (BENEDICT) *Control Clin Trials* 2003; 24: 442-61.(レベル2)
5. The EUCLID Study Group. *Lancet* 1997; 349: 1787-92.(レベル2)
6. Sano T, et al. *Diabetes Care* 1994; 17: 420-4.(レベル2)
7. Makino H, et al. *Diabetes Care* 2007; 30: 1577-8.(レベル2)
8. Parving HH, et al. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8.(レベル2)
9. Mauer M, et al. *N Engl J Med* 2009; 361: 40-51.(レベル2)
10. Bilous R, et al. *Ann Intern Med* 2009; 151: 11-20. W3-4.(レベル2)
11. Lewis EJ, et al. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.(レベル2)
12. Brenner BM, et al. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.(レベル2)
13. Lewis EJ, et al. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.(レベル2)
14. Persson F, et al. *Diabetes Care* 2009; 32: 1873-9.(レベル2)
15. Persson F, et al. *Diabetologia* 2010; 53: 1576-80.(レベル2)
16. Parving HH, et al. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433-46.(レベル2)
17. Persson F, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1025-31.(レベル2)
18. Ruggenti P, et al. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-51.(レベル2)
19. Agardh CD, et al. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 185-92.(レベル2)
20. Baba S, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54: 191-201.(レベル2)
21. Velussi M, et al. *Diabetes* 1996; 45: 216-22.(レベル2)
22. Barnett AH, et al. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952-61.(レベル2)
23. Bakris G, et al. *Kidney Int* 2008; 74: 364-9.(レベル2)
24. Galle J, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3174-83.(レベル2)

CQ 7

降圧療法は糖尿病性腎症の CVD 合併を抑制するために推奨されるか？

推奨グレード B 糖尿病性腎症の CVD 合併を抑制するため、降圧療法を推奨する。

背景・目的

糖尿病は、CVD の危険因子である。また、高血圧も脂質異常症、肥満、喫煙などと同様、CVD の危険因子である。そこで、糖尿病性腎症の降圧療法による CVD の抑制効果について検討した。

解説

糖尿病性腎症に対する降圧療法は、CVD を軽減するとの報告が多い。しかし、降圧効果が認められても CVD の改善効果が認められないとの報告もある。

1. プラセボとの比較

降圧薬はプラセボに比して CVD を軽減するとの報告が多い。

CVD 抑制効果についての降圧薬とプラセボの比較試験に関しては、CVD のハイリスク群で、蛋白尿陰性の糖尿病 3,577 例を対象としたラミプリルの検討がある。ラミプリル投与は、プラセボに比して虚血性心疾患、脳梗塞、および総死亡のエンドポイントを改善した。この結果は、降圧効果の補正後も変わらなかった¹⁾。また、蛋白尿 900 mg/日以上、蛋白尿と血清 Cr が男性 1.2~3.0 mg/dL および女性 1.0~3.0 mg/dL の腎症を呈する 2 型糖尿病 1,715 例を対象とした、イルベサルタンあるいはアムロジピン投与による検討では、複合の CVD に対するエンドポイント達成はプラセボ群と比較して差がなかった。しかし、心筋梗塞の発症はアムロジピン群で、心不全の発症はイルベサルタン群でプラセボに比較して低かった²⁾。一方、降圧療法による有効性を示せなかった試験もある。577 例(日本人 377 例、中国

人 200 例)の顕性腎症を伴う 2 型糖尿病におけるオルメサルタンとプラセボによる検討では、血清 Cr の倍化、透析および死亡の複合エンドポイントと同時に、CVD にも差がなかった³⁾。

2. 降圧薬の併用

降圧薬の併用療法により CVD のリスクが軽減する。

多剤併用による CVD リスク軽減効果も報告されている。11,140 例を対象とした 2 型糖尿病にペリンドプリルとインダパミドを併用投与した検討では、併用投与によりプラセボに対して 5.6/2.2 mmHg の降圧効果が得られ、総死亡も含めた CVD が軽減することが示された⁴⁾。さらに、これらの症例のうち 10,640 例を CKD のステージ別で検討したサブ解析では、ペリンドプリルとインダパミド併用投与とプラセボ投与との間の心血管死、心筋梗塞および脳梗塞の複合 CVD 発症率の差は、CKD ステージ G3 未満と G3 以上との間で約 2 倍の違いがあった⁵⁾。一方、併用投与の無効の報告もある。CVD の既往があるものの心不全を伴わない糖尿病 25,620 例を対象とした検討では、テルミサルタンあるいはラミプリル単独と二剤併用との間に、CVD の複合エンドポイントに差を認めなかった⁶⁾。

なお、降圧目標に関する検討では、収縮期血圧 120 mmHg 未満と 140 mmHg 未満で平均 4.7 年観察したところ、非致死性脳卒中には降圧により発症抑制効果を認めたものの、非致死性心筋梗塞、あるいは心血管死といった CVD には統計的な有意がなかった⁷⁾。また、50 歳以上の冠動脈疾患を伴う高血圧合併の糖尿病 6,400 例の検討では、全死亡率は収縮期血圧を 130 mmHg 未満に維持した厳格降圧群で、収縮期血圧 130~140 mmHg 未満の通常降圧群

に比して低かった(ハザード比 1.15, 95%CI : 1.01-1.32, $p=0.04$). なお同解析において, 110 mmHg 未満の収縮期血圧は死亡のリスクを上げることが示されており⁸⁾, 過剰な降圧には注意が必要である。

3. まとめ

以上のように, 降圧療法は, CVD を軽減するとの報告も多く, 糖尿病性腎症に対しては降圧療法が推奨される。しかし, 110 mmHg 未満の収縮期血圧が死亡リスクを上昇させるといった報告や, 降圧においても CVD の改善効果が認められないとの報告も複数あり, 降圧目標も含め, 今後更なる検討が必要である(第4章 CQ3 参照)。

文献検索

降圧療法による心血管イベントの抑制効果については, PubMed(キーワード: cardiovascular event, hypertension, diabetic nephropathy)で, 2011年7月

に期間を限定して検索した。さらに, 2011年12月に, 顕性蛋白尿の2型糖尿病症例を対象に ARB の CVD および総死亡にはたす影響に関する文献3が報告されたため採用した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet 2000 ; 355 : 253-9.(レベル2)
2. Berl T, et al. Ann Intern Med 2003 ; 138 : 542-9.(レベル2)
3. Imai E, et al. Diabetologia 2011 ; 54 : 2978-86.(レベル2)
4. Chalmers J, et al. J Hypertens 2008 ; 26(Suppl) : S11-5.(レベル2)
5. Heerspink HJ, et al. Eur Heart J 2010 ; 31 : 2888-96.(レベル2)
6. Yusuf S, et al. N Engl J Med 2008 ; 358 : 1547-59.(レベル2)
7. Cushman WC, et al. N Engl J Med 2010 ; 362 : 1575-85.(レベル2)
8. Cooper-DeHoff RM, et al. JAMA 2010 ; 304 : 61-8.(レベル3)

CQ 8

RA 系阻害薬は正常血圧の糖尿病性腎症に推奨されるか？

推奨グレード B RA 系阻害薬は, 正常血圧の糖尿病性腎症の進展を抑制するので, 正常血圧であっても使用することを推奨する。(保険適用外)

背景・目的

RA 系阻害薬の糖尿病性腎症に対する有用性は, 多くの検討から明らかになってきている。また, その作用は体血圧の降圧作用とはかならずしも一致しないことも示されている。そこで, このような RA 系阻害薬の糖尿病性腎症に対する腎症進展抑制効果は, JSH2009 で示される 130/85 mmHg 未満のような正常血圧の症例に対しても認められるかを検討した。

解説

正常血圧の1型糖尿病では, 腎症進展抑制効果は

明らかではないものの, 2型糖尿病では, 正常血圧であっても腎症進展抑制効果が報告されている。

1. 1型糖尿病

正常血圧1型糖尿病では, RA 系阻害薬の腎症進展抑制効果は明らかでない。

正常血圧の1型糖尿病で正常アルブミン尿の285例を対象とし, ロサルタン 100 mg, エナラプリル 20 mg あるいはプラセボを投与した結果が報告されている。5年間の介入後90%の症例に腎生検を行ったところ, メサングウム増殖の程度は各群間に差はなかった。また, 微量アルブミン尿の出現は, エナラプリル群ではプラセボ群と差がなかったが, ロサ

ルタン群ではむしろ増加した。網膜症に関しては、ロサルタン群、エナラプリル群いずれもプラセボ群に対して発症率を低減させた¹⁾。このように、正常血圧の1型糖尿病では、網膜症進展抑制効果はあったが、腎症進展抑制効果は明らかではなかった。

2. 2型糖尿病

正常血圧2型糖尿病では、RA系阻害薬による腎症進展抑制効果の報告もある。

正常血圧で正常アルブミン尿の2型糖尿病156例を対象とした検討では、エナラプリル10mg/日を投与した6年間の観察期間で、微量アルブミン尿への進展を低減し、クレアチニンクリアランスの低下も抑制した²⁾。さらに、100~300mg/gCrの微量アルブミン尿を認めるわが国の正常血圧2型糖尿病163例の検討では、テルミサルタンを投与した52週の観察期間で、正常アルブミン尿への改善効果および顕性アルブミン尿への進展抑制効果が確認された³⁾。同様に、正常血圧2型糖尿病にペリンドプリルを投与した6年間の長期観察では、顕性アルブミン尿への進展が抑制され、GFRの低下速度も軽減された⁴⁾。このように、正常血圧の2型糖尿病には、RA系阻害薬が有用であることが示されている。

さらに、正常血圧2型糖尿病に対する薬剤併用効果も示されている。正常血圧2型糖尿病へのペリンドプリルとインダパミドの併用治療の5年間の検討では、収縮期血圧120mmHg未満、拡張期血圧70mmHg未満であっても、腎障害進行のリスクを軽減した⁵⁾。さらに、顕性アルブミン尿を認める2型糖尿病に対するアリスキレンとロサルタンの併用投与でも、高血圧群と同様120/30mmHg未満の群でも蛋白減少効果が認められた⁶⁾。なお、アリスキレンとRA系阻害薬の併用により、高カリウム血症、腎

機能低下、脳梗塞の頻度が増加する可能性があり、原則併用禁忌である。

なお、降圧の下限については検討が少ないが、冠動脈疾患を伴う50歳以上の高血圧と糖尿病合併6,400例の検討では、110mmHg未満の収縮期血圧は死亡のリスクを上げるため⁷⁾、過剰な降圧には注意が必要である。

3. まとめ

以上のように、2型糖尿病では、RA系阻害薬による腎保護効果が正常血圧でも確認されている。しかしながら、RA系阻害薬投与の際の血圧下限については十分には検討されていないため、今後の検討が必要である。

文献検索

正常血圧とRA系阻害については、PubMed(キーワード: ARB and normotension and diabetic nephropathy, ACEI and normotension and diabetic nephropathy あるいは RAS and normotension and diabetic nephropathy)で、2011年7月に期間を限定して検索した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Mauer M, et al. N Engl J Med 2009; 361: 40-51.(レベル2)
2. Ravid M, et al. Ann Intern Med 1998; 128: 982-8.(レベル2)
3. Makino H, et al. Hypertens Res 2008; 31: 657-64.(レベル2)
4. Jerums G, et al. Diabet Med 2004; 21: 1192-9.(レベル2)
5. de Galan BE, et al. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 883-92.(レベル2)
6. Persson F, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 1025-31.(レベル2)
7. Cooper-DeHoff RM, et al. JAMA 2010; 304: 61-8.(レベル3)

CQ 9

たんぱく質摂取制限は糖尿病性腎症を抑制するために推奨されるか？

推奨グレードC1 たんぱく質摂取制限は、糖尿病性腎症の進展を抑制するというエビデンスは十分ではないが、一定の腎症抑制効果が期待できる可能性があるため推奨する。ただし、たんぱく質の制限量は個々の病態、リスク、アドヒアランスなどを総合的に判断して設定されるべきである。

背景・目的

糖尿病性腎症(以下、腎症)のみならず進行性腎疾患の進展において、原病の活動性(腎症の場合は血糖値)が基本因子として重要である。それに加え血行動態・代謝因子異常も腎機能悪化を惹起する因子であるが、たんぱく質摂取はこれら血行動態や代謝因子に影響を与えると考えられてきた。これまでの動物実験の結果から、たんぱく質制限食の腎保護効果は、血行動態や代謝因子異常の改善に伴う糸球体高血圧是正や、糸球体毛細血管抵抗、および糸球体肥大の改善などを介していると考えられている。たんぱく質摂取制限が腎症の進展を抑制するかについて、疫学的検索により検証する。

解説

1. 1型糖尿病の腎症に対するたんぱく質制限の効果

1型糖尿病の腎症に対するたんぱく質制限食は、腎症の進展を抑制する可能性がある。

1987年にCiavarellaらによって糖尿病性腎症症例に対してたんぱく質制限食による尿中アルブミンの減少効果が初めて報告され¹⁾、さらに1989年のWalkerおよび1991年のZellerらの報告では、1型糖尿病症例を対象に約0.6 g/kg 標準体重/日のたんぱく質制限食を約3年間行うと、GFRの低下を約75%抑制することができることが示された^{2,3)}。1996年、1998年に報告された2件のメタ解析においても1型糖尿病症例では、たんぱく質制限食が尿アルブミンを減少

させ、腎機能低下の抑制効果があることが示されている^{4,5)}。2007年のK/DOQIガイドラインでは、これらの結果を参考に、たんぱく質制限食(0.8 g/kg 標準体重/日)を糖尿病の慢性腎臓病合併症例に推奨している^{a)}。一方、2008年に報告された腎症に対するたんぱく質制限食の有効性を検討した8件のRCT(1型あるいは2型糖尿病を含む)を対象としたメタ解析では、たんぱく質制限食による尿蛋白の減少効果は有意であるが、腎機能低下に対するたんぱく質制限食の効果は認められなかった⁶⁾。ただし、本メタ解析における対象症例の多様性、たんぱく質制限の実施状況、たんぱく質制限食による血糖低下効果などの交絡因子の関与があることに留意が必要である。

2. 2型糖尿病の腎症に対するたんぱく質制限の腎症進展抑制効果

2型糖尿病の腎症に対するたんぱく質制限の腎症進展抑制効果は明らかではない。しかし、CKDステージに合わせたたんぱく質制限を行うことにより、腎症の進展を抑制する効果は期待できる可能性はある。

わが国で行われた、たんぱく質制限食の2型糖尿病の顕性腎症に対する効果が報告されている⁹⁾。本試験はRCTで、2型糖尿病・顕性腎症症例112例(RA系阻害薬非投与症例)を対象とし、正常たんぱく質食群(標的たんぱく質1.2 g/kg 標準体重/日)とたんぱく質制限食群(同0.8 g/kg 標準体重/日)が5年間追跡・検討された。本試験では、たんぱく質制限のコンプライアンスを食事内容の聞き取り調査と24時間尿窒素排泄量により検討された。その結果、

聞き取り調査では2群間に推定たんぱく質摂取量に有意差を認めるが、尿中窒素排泄量に有意差はなく、両たんぱく質摂取量の検討結果に乖離を認め、血清Cr 2倍化をエンドポイントとした検討においても、食事介入により腎機能悪化速度に変動があるものの有意差を認めず、また二次解析として、すべての症例における達成されたたんぱく質摂取量と腎機能低下の関連が検討されたが、相関関係は見出されなかった。このように、本試験において、i)たんぱく質制限食が実施困難なこと、ii)限定的なたんぱく質制限食の腎保護効果の可能性、が明らかとなった⁷⁾。2009年に発刊された、Cochrane review, Protein restriction for diabetic renal diseaseにおいても、i), ii)と同様の記載がなされている^{d)}。しかし、たんぱく質制限0.8 g/kg 標準体重/日が、実際に日本人における標的たんぱく質制限食として適切かどうかという点は検討すべきである。日本人の平均たんぱく質摂取量は欧米人より少なく、厚生労働省による日本人の食事摂取基準(2010年)では、健康人における推奨たんぱく質摂取基準値が0.9 g/kg 体重/日である。上記検討においても通常たんぱく質摂取群(標的たんぱく質摂取1.2 g/kg 標準体重/日)は、実際には約1 g/kg 標準体重/日のたんぱく質を摂取しているにすぎなかった。したがって、たんぱく質摂取0.8 g/kg 標準体重/日が効果的なたんぱく質制限食となっていたのかどうかを考慮すべきである。たんぱく質制限食の腎保護効果は、CKD(糖尿病性腎症はほとんど含まれていない)を対象に行われたMDRD研究(詳細は、第3章を参照)において、たんぱく質制限食(0.58 g/kg 標準体重/日)は通常たんぱく質食(1.3 g/kg 標準体重/日)と比べて腎機能悪化速度を抑制したことが示されている。さらにわが国から、非糖尿病慢性糸球体腎炎の腎不全(血清Cr 6 mg/dL)症例を対象として、超たんぱく質制限食(0.5 g/kg 標準体重/日未満)が腎機能低下を遅延させたことが報告されている。これらの結果が腎症に対しても同様に当てはめることができるかは今後の検討が必要である。

以上より、たんぱく質摂取制限の腎症の進展抑制に対する効果は明らかではない(特に2型糖尿病)。しかし、たんぱく質摂取制限の腎症の進展抑制に対

する効果を否定するものではなく、一定の腎保護効果は期待できる。したがって、CKD ステージ G3 : 0.8~1.0 g/kg 標準体重, G4 : 0.6~0.8 g/kg 標準体重のたんぱく質制限を基本として、C1 レベルで推奨することとした。超低たんぱく質食(標的たんぱく質摂取0.5 g/kg 標準体重/日未満)については、更なるエビデンスの蓄積は必要であるが、個々の病態やリスク、アドヒアランスなどを総合的に判断して行われるべきと考えられる。

文献検索

PubMed(キーワード: diabetic nephropathy, protein restriction)にて1985年1月~2011年7月の期間で検索した。さらに、たんぱく質摂取制限の腎保護効果を考えるうえで重要と思われる文献をハンドサーチにて検索し、二次資料として参考にした。

参考にした二次資料

- 2007年 NKF KDOQI ガイドライン
- Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994 ; 330(13) : 877-84.
- Evey AS, Greene T, Sarnak MJ, Wang X, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Kopple JD. Effect of dietary protein restriction on the progression of kidney disease : long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 48(6) : 879-88.
- 2009年 Cochrane review, Protein restriction for diabetic renal disease.
- Ideura T, Shimazui M, Morita H, Yoshimura A. Protein intake of more than 0.5 g/kg BW/day is not effective in suppressing the progression of chronic renal failure. *Contrib Nephrol* 2007 ; 155 : 40-9.

参考文献

- Ciavarella A, et al. *Diabetes Care* 1987 ; 10 : 407-13.(レベル 2)
- Walker JD, et al. *Lancet* 1989 ; 2 : 1411-5.(レベル 4)
- Zeller K, et al. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 78-84.(レベル 2)
- Pedrin MT, et al. *Ann Intern Med* 1996 ; 124 : 627-32.(レベル 1)
- Kasiske BL, et al. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 31 : 954-61.(レベル 1)
- Pan Y, et al. *Am J Clin Nutr* 2008 ; 88 : 660-6.(レベル 1)
- Koya D, et al. *Diabetologia* 2009 ; 52 : 2037-45.(レベル 2)

CQ 10

多角的強化療法は糖尿病性腎症の発症・進展を抑制するために推奨されるか？

推奨グレード B 早期腎症の発症・進展を抑制するため、血糖・血圧・脂質コントロールを含む、多角的強化療法を推奨する。多角的強化療法が顕性腎症以降の糖尿病性腎症の進展を抑制するかどうかは明らかではない。

背景・目的

糖尿病性腎症(以下、腎症)の発症・進展は、血糖・血圧コントロールなど個々のリスクを厳格に治療することにより抑制できることが示されているが、腎症患者では、しばしば高血圧症、脂質異常症を合併する。血糖・血圧・脂質コントロールを含む多角的強化療法が腎症の発症・進展を抑制するかについて、疫学的検索により検証する。

解説

PubMedにて、キーワードとして、“multifactorial intervention and diabetes”にて検索し、腎症の発症・進展に対する、少なくとも血糖・血圧・脂質コントロールを含む多角的強化療法の効果を検証した文献を検索した。その結果、1件のRCT¹⁾とその追跡調査²⁾および、1件のコホート研究³⁾が抽出された。

多角的強化療法の腎症の発症・進展への効果は、デンマークのステノ糖尿病センターにて行われたRCTであるSteno-2研究により示された¹⁾。微量アルブミン尿を呈する平均年齢55歳の2型糖尿病患者160例を対象に、標準療法群80例、強化療法群80例に無作為に分け、腎症の発症・進展は二次エンドポイントとして評価された。なお、尿中アルブミン排泄量が300 mg/日以上を腎症の発症とした。強化療法群は、血糖コントロールHbA1c 6.5%未満、収縮期血圧140 mmHg未満、拡張期血圧85 mmHg未満、総コレステロール値190 mg/dL未満、中性脂肪値150 mg/dL未満を目標とし、RA系阻害薬の投与(血圧に関係なく投与)、アスピリンの投与(虚血性心疾患・末梢血管疾患を有する者)、ビタミンC・E

などのサプリメントが投与された。また、食事(脂質:1日の摂取エネルギー量の30%未満の制限、飽和脂肪酸を10%未満に制限)、運動療法(軽度~中等度の運動を3~5回/週)が指導された。なお、2000~2001年は、デンマークの治療ガイドラインの変更に伴い、収縮期血圧130 mmHg未満、拡張期血圧80 mmHg未満、空腹時総コレステロール値175 mg/dL未満に変更された。その結果、平均7.8年の観察期間で、HbA1c、収縮期・拡張期血圧、総コレステロール値、LDL値、中性脂肪値、摂取脂肪量は、通常治療群と比較して強化療法群で有意に低下した。また治療内容の比較では、経口血糖降下薬、RA系阻害薬、スタチン、アスピリンの使用率は強化療法群で有意に高くなっていた。その結果、尿中アルブミン排泄量は、標準療法群で126 mg/日に対して、強化療法群で46 mg/日と有意な低下を示し、腎症の発症・進展リスクもハザード比0.39 [CI: 0.17-0.87]と有意に低下を示した。

さらに、Steno-2研究終了後、標準療法群63例にも強化療法を施行し、強化療法群67例とともに平均5.5年間の追跡調査が行われた。そのなかで、二次エンドポイントとして、腎症の発症・進展が評価された²⁾。追跡期間終了時には、標準療法群の血糖コントロール・血圧・脂質は、強化療法群とほぼ同等にまで改善されていたが、本試験の平均観察期間7.8年と合わせた通算観察期間13.3年間の腎症の発症・進展は、有意に強化療法群で低下しハザード比0.44 [CI: 0.25-0.77]、また、ESRDへ進展した症例数は、標準療法群で6例であったのに対して、強化療法群で1例と少なかった(p=0.04)。

また、正常アルブミン尿を呈する2型糖尿病患者1,290例に対して、HbA1c 7.0%未満、血圧130/80

mmHg 未満, LDL 値 100 mg/dL 未満, 中性脂肪値 150 mg/dL 未満, HDL 40 mg/dL 以上(男性)/50 mg/dL 以上(女性)を目標に多角的治療を行い, 4 年間追跡したコホート研究において, 211 例(16.4%)に微量アルブミン尿が新規に出現した。微量アルブミン尿の出現は, HbA1c 7% 未満(ハザード比 0.729, 95%CI : 0.553-0.906, $p=0.03$), 収縮期血圧 130 mmHg 未満(ハザード比 0.645, CI : 0.491-0.848), HDL 40 mg/dL 以上(男性)/50 mg/dL 以上(女性)(ハザード比 0.7151, CI : 0.537-0.951)と関連性を示した³⁾。

推奨グレードは B としたが, 小規模な RCT に基づいていることに留意が必要である。また, 多角的強化療法の顕性腎症以降の腎症の進展を抑制するか

どうかは現在のところ明らかではない。

文献検索

PubMed(キーワード: multifactorial intervention and diabetes)にて, 1990 年 1 月~2011 年 11 月の期間で検索した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Gaede P, et. al. N Engl J Med 2003 ; 348 : 383-93.(レベル 2)
2. Gaede P, et. al. N Engl J Med 2008 ; 358 : 580-91.(レベル 2)
3. Tu ST, et. al. Arch Intern Med 2010 ; 170 : 155-61.(レベル 4)

CQ 11

多角的強化療法の糖尿病性腎症の CVD 合併を抑制するため推奨されるか？

推奨グレード B 糖尿病性腎症の CVD 合併を抑制するため, 血糖・血圧・脂質コントロールを含む, 多角的強化療法を推奨する。

背景・目的

糖尿病は, 細小血管障害の発症のみならず, CVD の発症リスクも高める。また, 糖尿病性腎症(以下, 腎症)患者ではその多くが, 高血圧症, 脂質異常症を併発しており, それらの重複が CVD の発症リスクをさらに増加させる。したがって, 血糖・血圧・脂質コントロールを含む多角的治療が腎症の CVD を抑制するかについて, 疫学的検索により検証する。

解説

腎症における多角的強化療法の CVD 発症抑制効果は, Steno-2 研究において示された¹⁾。微量アルブミン尿を呈する平均年齢 55 歳の 2 型糖尿病患者 160 例を対象に, 標準療法群 80 例, 強化療法群 80 例に無作為に分け, 心血管死, 非致死性心筋梗塞, 非致死性脳梗塞, 血行再建術, 四肢切断が, 一次エンド

ポイントとして評価された。その結果, 心血管死, 非致死性心筋梗塞, 非致死性脳梗塞, 血行再建術, 四肢切断は, 強化療法群で 19 例, 33 イベント(24%)と, 標準療法における 35 例(40%)と比較して有意にリスクを減少させた(ハザード比 0.47CI : 0.24-0.73)。さらに, Steno-2 研究終了後, 標準療法群 63 例に対しても強化療法が行われ, 強化療法群 67 例とともに平均 5.5 年間の追跡調査が行われ, 一次エンドポイントとして, CVD 由来の複合死(非致死性脳梗塞, 非致死性心筋梗塞, 冠動脈バイパス術, 経皮的冠動脈形成術, 虚血による下肢切断)が評価された²⁾。追跡期間終了時には, 標準療法群の血糖コントロール・血圧・脂質は, 強化療法群とほぼ同等にまで改善されていたが, 本試験の平均観察期間 7.8 年と合わせた通算観察期間 13.3 年間の CVD は, 強化療法群で 25 例/51 イベント, 標準療法群で 48 例/158 イベントと, 強化療法群で有意に低下した。

推奨グレードは B としたが, 小規模な RCT に基

づいていることに留意が必要である。

■ 文献検索

PubMed(キーワード：multifactorial intervention and diabetes)にて1990年1月～2011年7月の期間で検索した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. Gaede P, et al. N Engl J Med 2003 ; 348 : 383-93.(レベル2)
2. Gaede, P, et al. N Engl J Med 2008 ; 358 : 580-91.(レベル2)

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

10

IgA 腎症

IgA 腎症の予後

1. 自然経過と長期予後

- IgA 腎症では 10 年後に 15~20%, 約 20 年後に約 40%が末期腎不全に進行する。

表 1 各国の IgA 腎症の予後

報告者	報告年	患者数	平均観察期間(月)	10 年後の腎生存率(%)
ヨーロッパ				
D'Amico G(Italy)	1986	365	79	85%*
Beukhof et al.(The Netherlands)	1986	75	92	84%*
Noel et al.(France)	1987	280	>60	85%*
Velo et al.(Spain)	1987	153	>60	81%*
Bogenschutz et al.(German)	1990	239	59	81%\$
Rekola et al.(Sweden)	1990	209	76	83%#
Alamartine et al.(France)	1991	282	96	94%*
Johnston et al.(UK)	1992	220	65	83%#
Payton et al.(UK)	1988	67	—	77%*
Manno et al.(Italy) ⁴⁾	2007	437	107	82%#
オーストラリア				
Nicolls et al.	1984	244	60	87%#
Ibels et al.	1994	121	107	93%*
アジア				
Woo et al.(Singapore)	1986	151	65	91%#
Kusumoto et al.(Japan)	1987	87	114	80%*
Katafuchi et al.(Japan)	1994	225	48	74%#
Yagame et al.(Japan)	1996	206	110	87%#
Koyama et al.(Japan)	1997	448	142	85%*
Le et al.(Hong Kong)	2002	168	88	82%#
Lv J et al.(China) ²¹⁾	2008	204	73	77%#
Le W et al(china) ⁵⁾	2011	1,155	中央値 5.4 年(4.1~7.2)	83%#
北アメリカ				
Wyatt et al.(USA)	1984	58	>60	78%*
Radford et al.(USA)	1997	148	45	67%#
Haas(USA)	1997	109	>18	57%#
Bartosik et al.(Canada)	2001	298	70	65%*

* : From the time of diagnosis, \$: Not specified, # : From the time of biopsy

D'Amico G. Semin Nephrol 2004 ; 24 : Table 1 (に 4), 21), 5)の報告を追加して改変

1968年にBergerがIgA腎症を報告、提唱して以来、IgA腎症は予後良好な疾患であると考えられてきた。自然予後を最初に報告したのは、小児であるが1973年のMcEnergyら¹⁾から始まる。その後10年予後が各国から報告され20年予後も1993年フランス(Chauveauら²⁾症例数74例、平均観察期間不明)と1997年に日本(Koyamaら³⁾症例数502例、平均観察期間11.8±6.3年)より報告され、おのおの腎生存率は37.8%と39%で約40%が末期腎不全となることが判明し決して予後良好とは言えなくなった。IgA腎症が報告され44年経過しているが、20年以上の長期予後に関する論文は現段階ではない。2007年のMannoら⁴⁾の報告では、腎生検後の5、

10、15、と20年の腎生存率は、94.1%、82.1%、73.1%と60.3%であり、逆に39.7%が20年で末期腎不全となる(RA系阻害薬使用率は437例中306例の70%)。さらに2011年のLeら⁵⁾の報告でも10、15、20年で83、74、64%の腎生存率であり(免疫抑制薬19%(副腎皮質ステロイド薬10.8%、その他の免疫抑制薬13.6%、RA系阻害薬12カ月以上は90%)で、これらと1990年代に報告された20年予後と比較しても大差はないものと考えられる。日本の成績としては、Asabaら⁶⁾は無治療7年後で31%と報告している。表1にD'Amico^{a)}がまとめた各国の10年腎生存率に最近の報告を追加して示す。

2. 腎予後に関する因子

- IgA腎症の腎機能予後に深く関与する因子は、初診時の腎機能、初診時および経過観察中の1g/日以上 of 蛋白尿、高血圧、および高度の糸球体硬化と尿管間質障害の有無である。

2004年D'Amico^{a)}は、1984~2002年までの主な23の研究をまとめ、臨床的予後予測因子のstrong predictorとして発症時と観察期間中の高度蛋白尿、高血圧、発症時の血清Cr値の上昇を、weak predictorとして肉眼的血尿の既往がないこと、男性、高齢発症を指摘している。Strong predictorとは、ほとんどの研究で多変量解析にて危険因子として選択されたもので、weak predictorとは、単変量解析または一部の多変量解析で選択されたものである。肉眼的血尿の既往がないことは10の多変量解析中4つの解析で危険因子とされており、最近ではManno⁴⁾らも同様な報告をしている。海外においては健診システムがないため肉眼的血尿が早期発見、治療につながる可能性もある。高齢発症は9つの多変量解析中2解析で、男性は5つの多変量解析中3つで危険因子となったが、反対に若年発症、女性が独立した危険因子になるという報告もあり一定していない^{a)}。

蛋白尿や高血圧に関しては、初診時または腎生検時より経過中の程度がより強い危険因子であることがいくつか報告されている。1997年日本の

Kobayashiら⁷⁾は、155例のIgA患者を10年以上観察し、全観察期間に対し1g/日以上 of 尿蛋白と150/90mmHg以上の血圧を呈した期間の割合が高いほど透析導入のリスクが高くなることを報告している。

観察期間中の平均蛋白尿量と平均血圧が危険因子であることは4つの研究で報告されている。2001年Toronto Glomerulonephritis Registryの298例のIgA腎症患者を利用したBartosikら⁸⁾の後ろ向きコホート研究が初めてであるが、2007年Reichら⁹⁾は、542例に増した同レジストリーを利用し、観察期間中の蛋白尿と平均血圧を、TA-P(time average-proteinuria)、およびTA-MAP(time average-mean arterial pressure)と表し、1g/日以上 of TAPが予後不良因子としている。近年ではHwangら¹⁰⁾も同様な結果を得ているが、これらの報告では推奨されるTA-MAP値の記載はない。2011年のLeら⁵⁾は、1,155例を対象に中央値5.4年(4.1~7.2年)の観察で、50%GFRの低下または末期腎不全に至る危険率についてTA-P>1.0g/日は、<1.0g/日に比べ9.4倍(95%CI:6.1-14.5)、0.5g/日に比べ46.5倍(95%

CI:14.7-147.5)であったとし、さらに、0.5 g/日未満を目標とすることを推奨している。また、同報告では、尿中赤血球数の平均を TA-RBC と表し、エンドポイントに至る独立した危険因子であると報告している。

D'Amico⁹⁾は組織学的予後予測因子の strong predictorとして、高度の糸球体硬化と尿細管間質障害、最重症度の Lee K SM の分類や Haas の分類を指摘しており、糸球体硬化に比べ、尿細管間質障害がより強い危険因子であることを報告している。しかし、近年、臨床病理学的データを多変量解析した Magistroni ら¹¹⁾、Alamartine ら¹²⁾、Bartosik ら⁸⁾の報告によると、腎機能低下の危険因子として、尿細管間質障害を含む病理所見は選択されていない。

2009年に International IgA Nephropathy Network および Renal Pathology Society から発表されたオックスフォード分類では、腎機能低下率は seg-

mental glomerulosclerosis, tubular atrophy/interstitial fibrosis が関係し、末期腎不全や eGFR 50% 低下をアウトカムとしたとき、mesangial hypercellularity score と tubular atrophy/interstitial fibrosis は有意な関係を示した¹³⁾。しかし、Alamartine ら¹²⁾は IgA 腎症患者の独立した予後予測因子は eGFR のみで、オックスフォード分類の病理所見は危険因子とならないことを報告しており、Kang ら¹⁴⁾は尿細管萎縮/間質線維化は腎予後の予測に有用と結論しており、一定の見解が得られていない。この分類を評価するには更なる検証が必要と考えられる。また、日本より 2011 年 Katafuchi ら¹⁵⁾は、オックスフォードクライテリアに蛋白尿 0.5 g/日未満の軽症例、eGFR 30 mL/分/1.73 m²未満の重症例を加えた 712 例の IgA 腎症を対象に、管外性病変も末期腎不全の危険因子であることを報告している。

3. 長期予後の予測

- 日本人の IgA 腎症の腎機能予後予測モデルが作成されている。その有用性については今後検証する必要がある。蛋白尿 0.5 g/日以下で、正常腎機能、正常血圧の軽症例のなかにも、腎機能の悪化を示す症例が含まれている。

近年、腎予後に対する危険因子を複数組み合わせ初診時または腎生検時からの予後予測モデルが作られ、IgA 腎症患者の 10 年後、20 年後の予後予測がなされている。Goto ら¹⁶⁾は、厚生省進行性腎障害調査研究班における 1995 年の全国調査で構築されたわが国の IgA 腎症患者のデータベースを使用し、2005 年に 10 年後の予後調査を行っている。2,450 例中、167 例がデータ不良にて除外され、2,283 例の IgA 患者が対象とされた。最終観察時 252 例 (11%) が末期腎不全になり、21 例が末期腎不全以外の原因で死亡している。初回調査時の臨床的、病理学的データのなかで末期腎不全の危険因子として、男性、30 歳未満、高血圧、蛋白尿定性 (+) 以上、軽度血尿 (1-29RBC/HPF)、血清アルブミン値 4.0 mg/dL 未満、eGFR 60 mL/分/1.73 m²未満、進行した組

織障害度の 8 項目が多変量解析にて抽出され、それぞれの程度をスコア化し、その合計点にて末期腎不全発症率を予測している (表 2, 3)。総スコアと予測される 10 年後の末期腎不全のリスクは、スコア 0~43:0~4.9%、スコア 44~58:5.0~19.9%、スコア 59~70:20~49.9%、スコア 71 以上:50~100% で、実際の 10 年後累積末期腎不全発症率はそれぞれ 1.7, 8.3, 36.7, 85.5% である。Bjørneklett ら¹⁷⁾は 2011 年、ノルウェー人の IgA 腎症患者 633 例を対象に Goto らの予後予測モデルの検証を行っている。平均観察期間は 10.3 年で、最終観察時 146 例が末期腎不全となっている。この予後予測モデルで 10 年後の腎予後を 597 例/633 例 (94%) が推定できたと報告し、Goto らのスコアリングシステムを有用と評価している。Berthoux ら¹⁸⁾は蛋白尿、高血圧、腎組織重症

表 2 10年後末期腎不全への進行を予測するスコアリング

男性	6
年齢 30歳未満	12
収縮期血圧(mmHg)	
<130	0
131~160	4
>160	11
尿蛋白	
-, ±	0
+	12
2+	21
3+	25
軽度血尿 (RBC1~29/視野)	8
血清アルブミン <4.0g/dL	7
eGFR	
>90	0
60~90	7
30~60	22
15~30	42
<15	66
組織重症度ⅢあるいはⅣ	5

Goto M, et al. 16)より引用

度を, Magistroni ら¹¹⁾は血中Cr値, 尿蛋白量, 高血圧, 年齢を組み合わせる予後予測をしており, いずれも良好な結果であった。また治療介入にて血圧, 蛋白尿が改善されれば, 腎機能予後が変化することが報告されている。Berthoux らは10年後の絶対腎リスク(末期腎不全+死亡)はもともと, 高血圧なし4%, コントロールされた高血圧($\leq 130/80$ mmHg)1%, コントロールされない高血圧($> 130/80$ mmHg)19%であり, 蛋白尿 < 1 g/日が持続群3%, 蛋白尿 ≥ 1 g/日であったが, < 1 g/日となった蛋白尿減少群2%, 蛋白尿 ≥ 1 g/日が持続した群29%であったと報告している。さらに腎生検時, 蛋白尿 ≥ 1 g/日, 高血圧, 高度組織障害があった患者のなかで, 血圧, 蛋白尿が両者ともコントロールできなかった91%の患者が末期腎不全または死亡に至っていた。しかし, 観察開始時, 予後良好と考えられる患者でも, 長期観察すると末期腎不全に至る症例がある。Szeto ら¹⁹⁾は, 血尿と0.4 g/日以下の蛋白尿があり, 血圧, 腎機能とも正常なIgA腎症72例を対象に中央値7年の経過観察をしている。10例(14%)に血尿の消失がみられたが, 5例(7%)に腎機能の低下, 1例(1.4%)は7年後に末期腎不全へ進行

表 3 10年後に末期腎不全へ進行するリスク

総スコア	透析へのリスク (%)
0~26	0~1
27~43	1~5
44~50	5~10
51~58	10~20
59~63	20~30
64~70	30~50
71~75	50~70
76~82	70~90
83~140	90~100

Goto M, et al. 16)より引用

している。Shen ら²⁰⁾は, 蛋白尿0.4 g/日以下で, 腎生検時正常腎機能, 正常高血圧のIgA腎症患者177例を平均 111 ± 43 カ月経過観察し, 血尿の消失が16例(12%)にみられたものの, 腎機能障害(eGFR 60 mL/分/1.73 m²未満)は43例(24%)にみられたと報告している。

日本において蛋白尿の少ない患者についてまとまった臨床経過の報告はないが, 上記のことより, 軽症例のなかにも腎機能の悪化を示す症例が含まれていると考えられる。

文献検索

自然経過は, PubMed(キーワード: immunoglobulin, nephropathy, natural history)で2005年1月~2011年7月の期間で検索した。腎機能予後に関する因子, 長期予後の予測はPubMed(キーワード: IgA nephropathy, predict, natural history)で, 2000年1月~2011年7月の期間で検索した。期限の後の文献であるが, 5, 14, 17は重要なため, 引用した。

参考にした二次資料

- a. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol* 2004; 24: 179-96. Table 1,2,3,5,6

参考文献

- McEnery PT, et al. *Perspect Nephrol Hypertens* 1973; 1: 305-20.(レベル4)
- Chauveau D, et al. *Contrib Nephrol* 1993; 104: 1-5.(レベル4)
- Koyama A, et al. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 526-32.(レベル4)

4. Manno C, et al. Am J Kidney Dis 2007 ; 49 : 763-75.(レベル 4)
5. Le W, et al. Nephrol Dial Transplant 2012 ; 27 : 1479-85.(レベル 4)
6. Asaba K, et al. Inter Med 2009 ; 48 : 883-90.(レベル 4)
7. Kobayashi Y, et al. Nephrology 1997 ; 3, 35-40.(レベル 4)
8. Bartosik LP, et al. Am J Kidney Dis 2001 ; 38 : 728-35.(レベル 4)
9. Reich HN, et al. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 3177-83.(レベル 4)
10. Hwang HS, et al. Nephrology(Carlton)2010 ; 15 : 236-41.(レベル 4)
11. Magistroni R, et al. J Nephrol 2006 ; 19 : 32-40.(レベル 4)
12. Alamartine E, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 2384-8.(レベル 4)
13. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. Kidney Int 2009 ; 76 : 534-45.(レベル 4)
14. Kang SH, et al. Nephrol Dial Transplant 2012 ; 27 : 252-8.(レベル 4)
15. Katafuchi R, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 2806-13.(レベル 4)
16. Goto M, et al. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 3068-74.(レベル 4)
17. Bjørneklett R, et al. Nephrol Dial Transplant 2012 ; 27 : 1485-91.(レベル 4)
18. Berthoux F, et al. J Am Soc Nephrol 2011 ; 22 : 752-61.(レベル 4)
19. Szeto CC, et al. Am J Med 2001 15 : 110 : 434-7.(レベル 4)
20. Shen P, et al. Neth J Med 2008 ; 66 : 242-7.(レベル 4)
21. Lv J, et al. Nephrology(Carlton) 2008 ; 13 : 242-6.(レベル 4)

IgA 腎症の治療

治療総論：成人 IgA 腎症の腎機能障害の進行抑制を目的とした治療介入の適応

- わが国における成人 IgA 腎症に対する主要な治療介入は、RA 系阻害薬、副腎皮質ステロイド薬、口蓋扁桃摘出術(+ステロイドパルス併用療法)、免疫抑制薬、抗血小板薬、n-3 系脂肪酸(魚油)である。
- 腎機能障害の進行抑制を目的とした成人 IgA 腎症に対する治療介入の適応は、腎機能と尿蛋白(図 3)に加えて、年齢や腎病理組織所見なども含めて判断する。
- 必要に応じて血圧管理、減塩、脂質管理、血糖管理、体重管理、禁煙などを行う。

現在わが国において成人 IgA 腎症の治療介入として一般的に行われているのは、RA 系阻害薬、副腎皮質ステロイド薬、口蓋扁桃摘出術(+ステロイドパルス併用療法)、免疫抑制薬、抗血小板薬、n-3 系脂肪酸(魚油)である。本ガイドラインでは、主に RCT の研究報告(図 1, 2)に基づいて、上記治療介入の腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を検証し、腎機能障害の進行抑制を目的とした治療介入の適応を検討した。RCT において対象患者の包含・除外基準にしばしば含まれている腎機能(血清 Cr あるいは GFR)と尿蛋白量に注目し、それぞれの治療介入の適応を示したのが図 3 である(それぞれの治療介入の詳細に関しては治療介入の CQ を参照)。

1. 尿蛋白 1.00 g/日以上かつ CKD ステージ G1～2 の成人 IgA 腎症に対する治療介入の適応

第一選択治療法は RA 系阻害薬かつ/あるいは副腎皮質ステロイド薬で、第二選択治療法は免疫抑制薬、抗血小板薬、口蓋扁桃摘出術(+ステロイドパルス併用療法)、n-3 系脂肪酸(魚油)などがあげられる。

RCT の報告が最も多い対象であり、RA 系阻害薬(推奨グレード A)と副腎皮質ステロイド薬(推奨グレード B)が第一選択治療法である。腎機能予後が良くないことが予想される対象であり、第一選択治療法による治療介入を積極的に考慮すべきである。第二選択治療法は、第一選択治療法の併用療法として、あるいは何らかの理由で第一選択治療法を選択

できない症例に対する治療法として検討してもよい。

2. 尿蛋白 1.00 g/日以上かつ CKD ステージ G3a～b の成人 IgA 腎症に対する治療介入の適応

第一選択治療法は RA 系阻害薬，第二選択治療法は副腎皮質ステロイド薬，免疫抑制薬，抗血小板薬，口蓋扁桃摘出術(+ステロイドパルス併用療法)，n-3 系脂肪酸(魚油)などがあげられる。

腎機能予後が極めて不良と考えられる対象であり，第一選択治療法である RA 系阻害薬(推奨グレード A)による治療介入を積極的に考慮すべきである。副腎皮質ステロイド薬は，本対象領域における有効性が RCT によってほとんど検討されていないため，第二選択治療法に分類した。第二選択治療法は，第一選択薬の併用療法として，あるいは何らかの理由で第一選択薬が投与できない症例に対する治療法として検討してもよい。

3. 尿蛋白 0.50～0.99 g/日，CKD ステージ G1～3 の成人 IgA 腎症に対する治療介入の適応

腎機能予後の予測因子としての尿蛋白 0.50～0.99 g/日の臨床的意義はいまだ確立されておらず，また尿蛋白 0.50～0.99 g/日の IgA 腎症に対する RCT の報告は少数であるため，現時点では尿蛋白 0.50～0.99 g/日の IgA 腎症に対する治療介入の必要性は明確ではない。しかしながら，尿蛋白 0.50～0.99 g/日が腎機能予後の関連因子であることを報告する研究が存在することや，明らかな腎機能の予後不良因子である尿蛋白 1.00 g/日以上への進行を予防する必

要があるなどの理由から，利益と損失を考慮して，治療介入を検討すべきである。

4. 尿蛋白 0.50 g/日未満かつ CKD ステージ G1～2 の成人 IgA 腎症に対する治療介入の適応

尿蛋白 0.50 g/日未満，CKD ステージ G1～3 の IgA 腎症の腎機能予後は良好であることが予測される。しかしながら，一部の症例では緩徐に尿蛋白の増加と腎機能の低下が進行するため，慎重な経過観察が必要である。なお，腎生検所見などの尿蛋白・腎機能以外の所見において腎機能予後不良を示唆する所見が認められた場合，利益と損失を考慮して，治療介入を検討してもよい。

5. 尿蛋白 1.00 g/日未満かつ CKD ステージ G3，あるいは G4～5 の成人 IgA 腎症に対する治療介入の適応

本ガイドラインに準じた治療介入が適切である。

6. まとめ

上記の治療介入の適応は，主に成人 IgA 腎症を対象とした RCT の結果に基づいて，IgA 腎症の腎機能障害の進行の抑制を目的としたものである。実際の診療では，腎機能と尿蛋白に加えて，腎病理組織学的所見や年齢などを考慮して，その適応を慎重に判断すべきである。また，上記の治療介入に加えて，血圧管理(第 4 章)，減塩(第 4 章)，体重管理(第 15 章)，禁煙(第 2 章)なども必要に応じて適宜考慮すべきである。

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

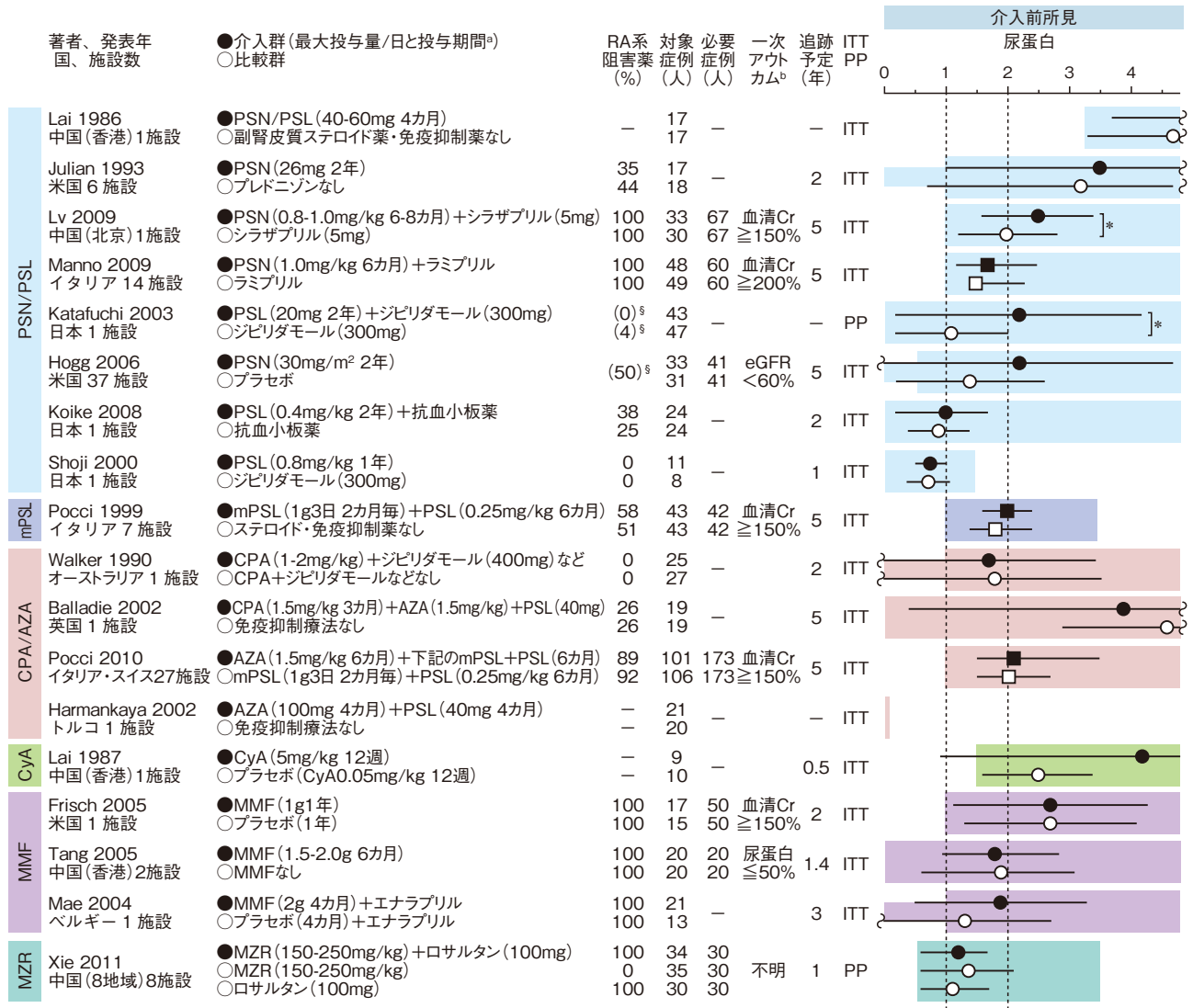
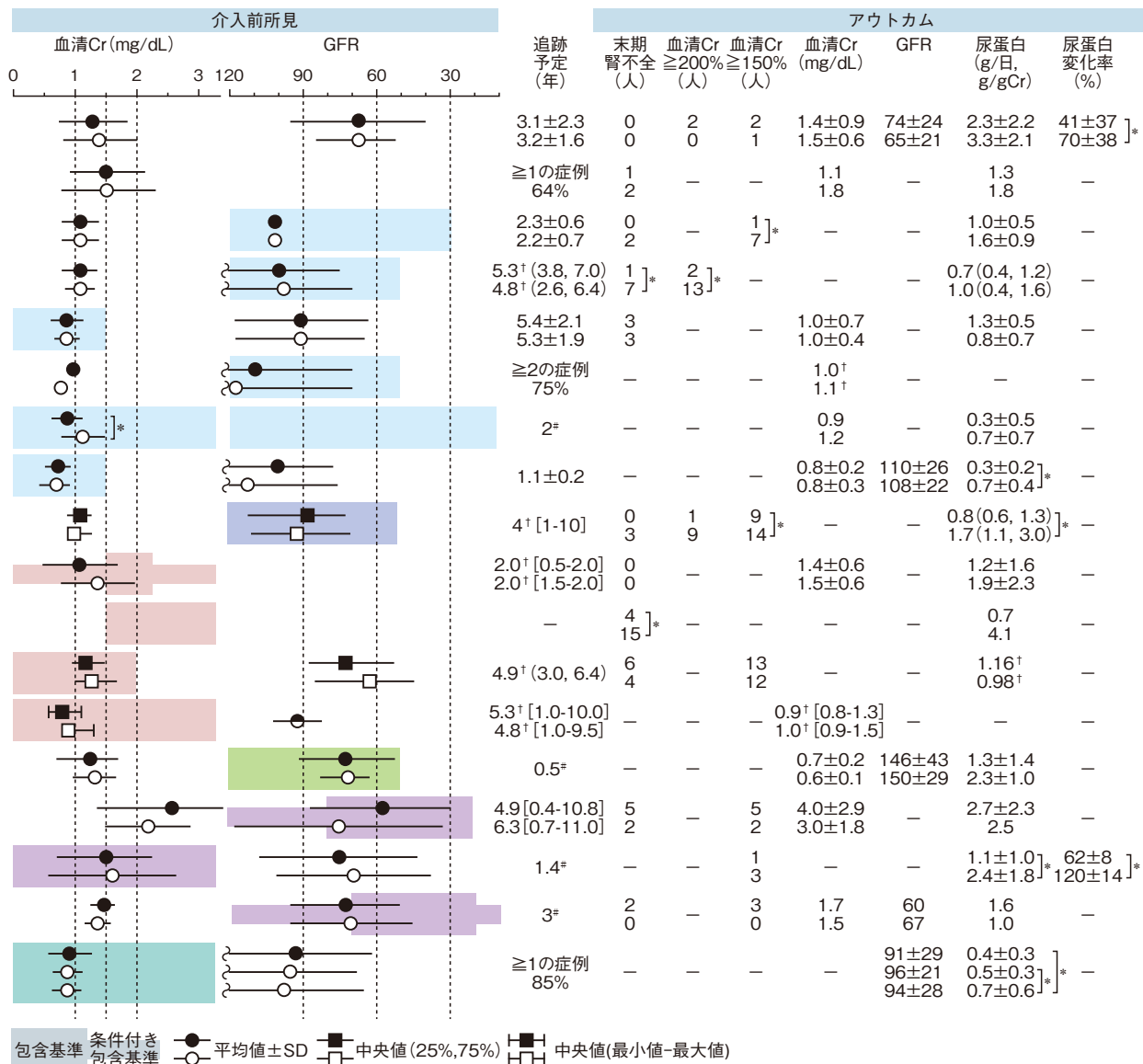


図1 成人IgA腎症に対する副腎皮質ステロイド薬・免疫抑制薬の腎機能障害の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を評価したRCT

AZA : azathioprine, CPA : cyclophosphamide, CyA : ciclosporin, ITT : intention to treat, MMF : mycophenolate mofetil, mPSL : methylprednisolone, MZR : mizoribine, PP : pet protocol, PSL : prednisolone, PSN : prednisone
 平均値±SD, 中央値(25%, 75%), 平均値あるいは中央値 [最小値-最大値]
 - 記載なし, *p<0.05, §介入前投与率, #追跡予定期間, †中央値, ‡投与期間が限定されている場合のみ記載した, ^b必要症例数が算出されている場合のみ記載した



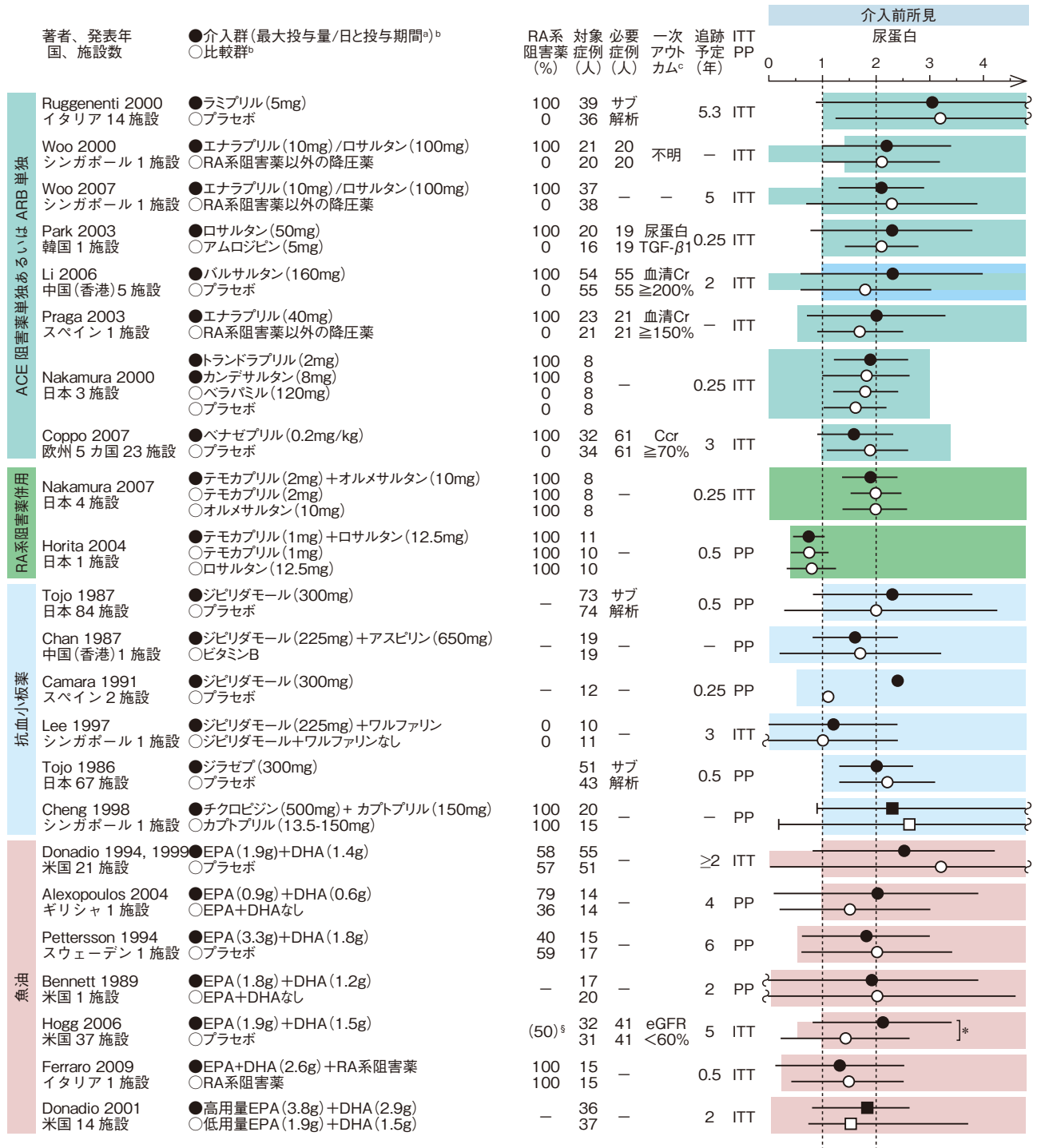


図 2 成人 IgA 腎症に対する RA 系阻害薬、抗血小板薬、n-3 系脂肪酸(魚油)の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果の評価した RCT

EPA : eicosapentaenoic acid, DHA : decosahexaenoic acid, ITT : intention to treat, NS : not significant, PP : per protocol, SI : selectivity index

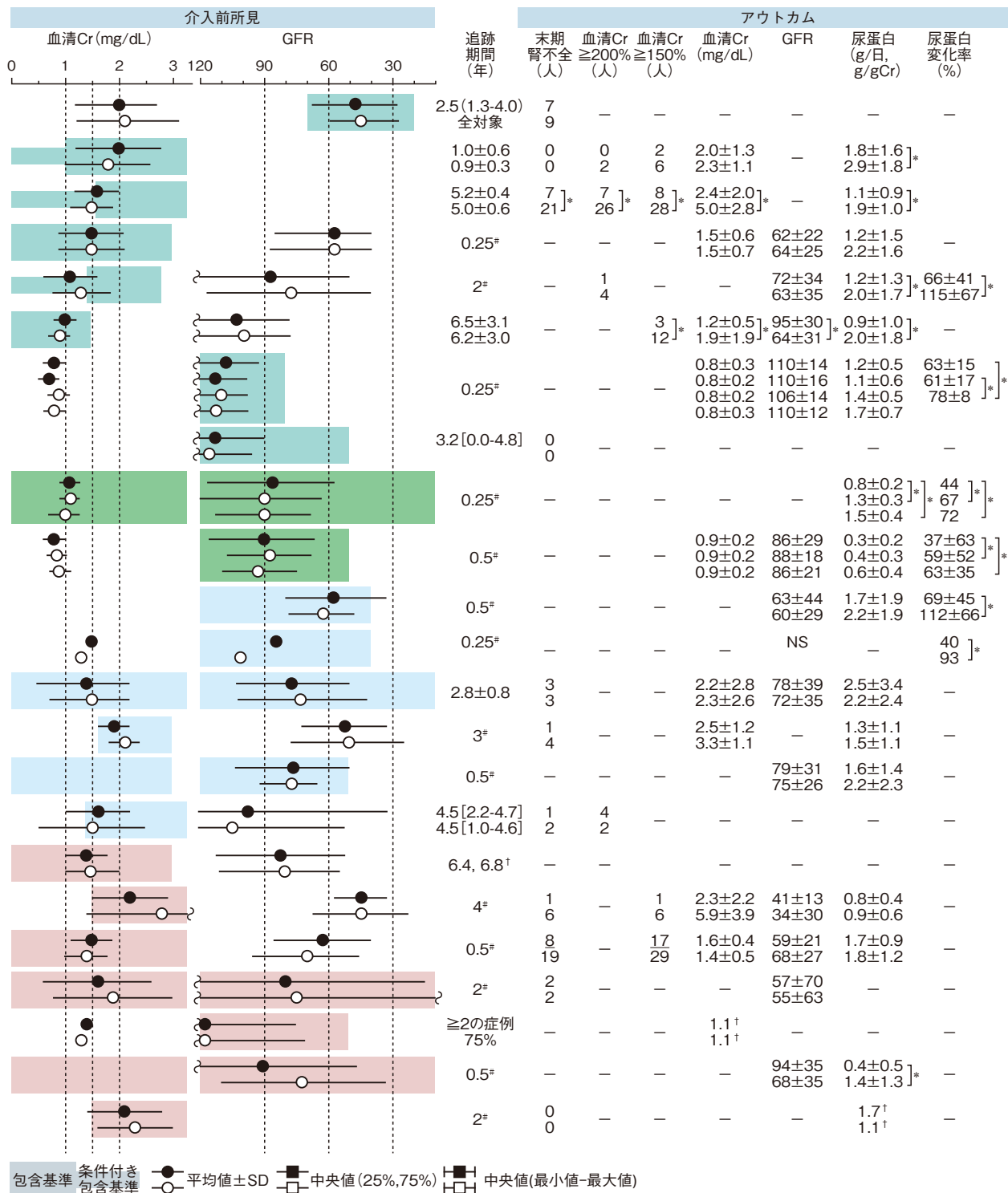
平均値±SD, 中央値(25%, 75%), 平均値あるいは中央値 [最小値-最大値]

- 記載なし, *p<0.05, §介入前投与率, #追跡予定期間, †中央値

^{a)}投与期間が限定されている場合のみ記載

^{b)}降圧薬の国内承認最大用量(mg)/米国 JNC7 推奨用量(mg): アムロジピン(10/10), エナラプリル(10/40), オルメサルタン(40/40), カプトプリル(150/100), カンデサルタン(12/32), テモカプリル(4/-), トランドラプリル(2/4), バルサルタン(160/320), ベナゼプリル(10/40), ペラバミル(360/360), ラミプリル(-/10), ロサルタン(100/100)

^{c)}必要症例数が算出されている場合のみ記載した



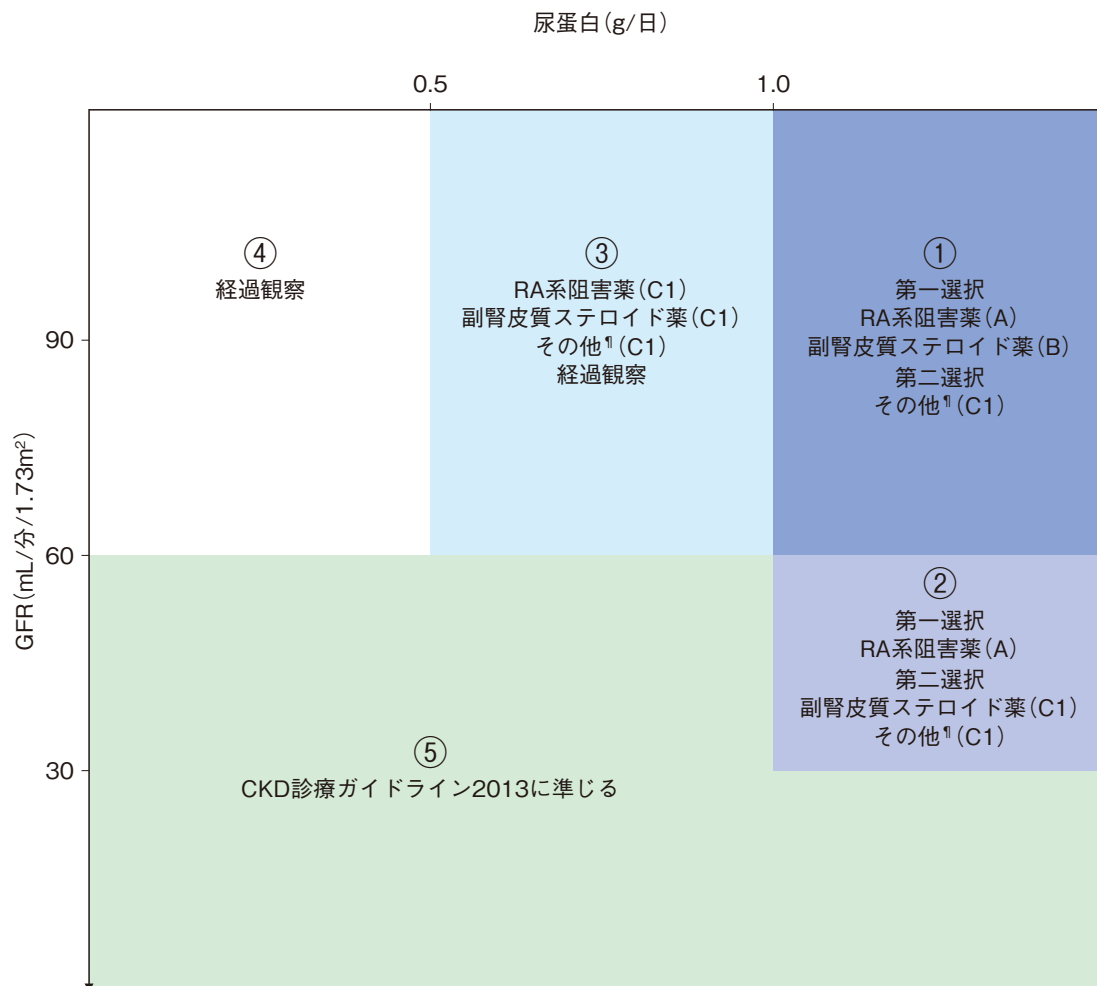


図3 成人IgA腎症の腎機能障害の進行抑制を目的とした治療介入の適応
(主に RCT の結果に基づいた検討)

その他¹⁾：口蓋扁桃摘出術(＋ステロイドパルス併用療法)、免疫抑制薬、抗血小板薬、n-3系脂肪酸(魚油)
本図は、主に RCT の結果(図1、2)に基づいて、しばしば対象患者の包含・除外基準に含まれている腎機能と尿蛋白量に注目して作成された治療介入の適応である。実際の診療では、腎機能と尿蛋白に加えて、腎病理組織学的所見や年齢なども考慮して、上記治療介入の適応を慎重に判断すべきである。必要に応じて、高血圧(第4章)、食塩摂取(第3、4章)、脂質異常症(第14章)、耐糖能異常(第9章)、肥満(第15章)、喫煙(第2章)、貧血(第7章)、CKD-MBD(第8章)、代謝性アシドーシス(第3章)などの管理を行う。

CQ 1 抗血小板薬と抗凝固薬は IgA 腎症に推奨されるか？

推奨グレード C1 ジピリダモールは、尿蛋白の減少効果および腎機能障害の進行抑制効果を有している可能性が報告されており、治療選択肢として検討してもよい。

推奨グレード C1 塩酸ジラゼブは、尿蛋白の減少効果を有している可能性が報告されており、治療選択肢として検討してもよい。

背景・目的

1980年代にわが国において IgA 腎症を含む慢性糸球体腎炎に対するジピリダモール^{a)}と塩酸ジラゼブ^{b)}の RCT が実施され、抗血小板薬による尿蛋白減少効果が示された。しかしながら、その研究成果は英文誌に発表されなかったため、国際的な評価を受けなかった。本稿では、IgA 腎症に対するジピリダモールや塩酸ジラゼブなどの抗血小板薬と抗凝固薬の尿蛋白減少効果および腎機能障害の進行抑制効果を評価したシステマティックレビューと RCT を検証し、IgA 腎症に対する治療薬としての抗血小板薬と抗凝固薬の可能性と今後の課題を検討した。

解説

1. ジピリダモールと塩酸ジラゼブの腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を評価したシステマティックレビュー

2報のシステマティックレビューが IgA 腎症に対するジピリダモールの腎機能障害の進行抑制効果を検討していた。Taji らは、RCT 3 研究と非 RCT 1 研究の計 4 研究 155 例のメタ解析を行い、ジピリダモールの腎機能障害の進行抑制効果(リスク比 0.69 [0.52, 0.92])を報告した¹⁾。一方、Liu らは、RCT 3 研究 128 例のメタ解析を行ったが、ジピリダモールによる腎機能障害の進行抑制効果は認められなかった(リスク比 0.80 [0.61, 1.04])²⁾。Taji らの研究結果は、非 RCT の影響を受けており、その結果の解釈には注意が必要である。また、両者の研究が対象とした RCT 3 研究のアウトカムは、6 カ月間のクレアチニンクリアランス増加率 25%未満²⁾と末期腎不全^{3,4)}であり、これらの 3 研究のメタ解析によって得

られるリスク比の意味するものが不明瞭である点にも注意が必要である。

IgA 腎症に対するジピリダモールの尿蛋白減少効果を検討したシステマティックレビューは Taji らの報告のみである¹⁾。3 研究 182 例のメタ解析は、ジピリダモールの尿蛋白減少効果を示したが(リスク比 0.50 [0.36, 1.18])、非 RCT を含んだ解析結果であり、その結果の解釈には注意が必要である。

IgA 腎症に対する塩酸ジラゼブの腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を評価した複数の RCT を研究対象としたシステマティックレビューは見つけられなかった。

2. ジピリダモールの腎機能障害の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を検討した RCT

IgA 腎症に対するジピリダモールの腎機能障害の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を評価した RCT 4 件のうち、統計学的に有意な腎機能障害の進行抑制効果を報告していたのは 1 件のみであった。Lee らは、ジピリダモール+ワルファリン投与群と非投与群(介入群 10 例 vs. 比較群 11 例)を 3 年間追跡し、追跡期間中の 1/血清 Cr の傾きを比較した結果、介入群の傾きが有意に小さかった(介入群-0.0023(SD 0.0033)vs. 比較群-0.0080(0.0070))⁴⁾。統計学的に有意な尿蛋白減少効果を報告していたのは、Camara らによる RCT(追跡期間 3 カ月)⁵⁾と東條らによる RCT(追跡期間 6 カ月)^{a)}であり、プラセボ群と比較して、ジピリダモール群の高い尿蛋白減少率が報告されていた。

上記の RCT は、(1)介入群と比較群の患者背景が著しく異なっており、無作為割付が適切でなかったり^{4,5)}、(2)介入前および追跡期間中の所見が十分に示されていない^{a,4,5)}、(3)併用薬(ワルファリン)の影

響が無視できない⁴⁾などの問題を抱えている。したがって、研究結果を再評価すると、各論文の結論のように、IgA 腎症に対するジピリダモールの腎機能障害の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を示したとは必ずしも言えない点に注意が必要である。

3. ジラゼブの腎機能障害の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を検討した RCT

IgA 腎症に対する塩酸ジラゼブの腎機能障害の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を評価した RCT は、東條らによる原発性糸球体腎炎に対する塩酸ジラゼブの腎保護効果を評価した RCT^{b)}のみであった。IgA 腎症のサブグループ解析では、介入後 3~4 カ月時に塩酸ジラゼブ群の尿蛋白の減少が確認されたが、6 カ月時(最終観察時)には統計学的に有意な尿蛋白の差は認められなかった。塩酸ジラゼブ群とプラセボ群のクレアチニンクリアランスは 6 カ月間の追跡期間中ほぼ同等であった。

4. その他の抗血小板薬(チクロピジンとアスピリン)および抗凝固薬(ワルファリン)の腎機能障害の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を検討した RCT

IgA 腎症に対するチクロピジンの腎機能障害の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を評価した RCT は、Cheng らによる報告⁶⁾のみであった。本研究の特徴は、ACE 阻害薬(カプトプリル)単独投与と ACE 阻害薬+チクロピジン併用投与を比較していることであり、現在 IgA 腎症の主要な治療法である RA 系阻害薬の投与下におけるチクロピジンの腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を評価している。中央値 4.5 年(範囲 1.0~4.7)の観察期間において、明らかな腎機能障害の進行および尿蛋白の群間差は認められなかった。

IgA 腎症に対するアスピリン単独投与の有効性を評価した RCT はいまだ報告されていない。Chan らによる RCT は、アスピリン+ジピリダモール併用投与とビタミン B 投与の尿蛋白と腎機能に及ぼす影響を比較検討したが、明らかな差は認められなかった³⁾。

ワルファリン+ジピリダモール併用投与⁴⁾あるい

はワルファリン+シクロホスファミド+ジピリダモール併用投与^{c)}の IgA 腎症に対する有効性を検討した RCT は報告されていたが、ワルファリン単独投与の腎機能障害の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を検討した RCT は見つけれなかった。

5. 推奨グレードの決定過程と今後の課題

IgA 腎症に対するジピリダモールと塩酸ジラゼブの腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を評価したシステマティックレビューは、研究対象となる RCT が少なすぎるため、一定の結論を引き出すことはできなかった。小規模な RCT は、ジピリダモールと塩酸ジラゼブが腎機能障害の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を有する可能性を示唆していたが、いずれも研究の質が高くなかった。以上の結果を踏まえ、ガイドライン作成サブグループ委員会で討論した後、多数決によって推奨グレード C1 と判断した。今後綿密に計画された RCT によって、IgA 腎症に対する抗血小板薬および抗凝固薬の腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を評価する必要がある。現在では IgA 腎症に対して RA 系阻害薬やステロイド療法の有効性が示されていることから、それらの治療法と併用時の抗血小板薬および抗凝固薬の腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を評価する必要がある。

文献検索

検索は PubMed(キーワード: IgA nephropathy or immunoglobulin A nephropathy, randomized or meta-analysis, dipyridamole or dilazep)で、2011 年 7 月までで検索した。文献 a, b, 4 は、上記検索結果には含まれていなかったが、システマティックレビュー(文献 1, 2)の研究対象になっていたため採用した。

参考にした二次資料

- a. 東條静夫, 成田光陽, 波多野道信, 宮原正, 本田西男, 折田義正, 石川兵衛, 原耕平, 中島光好 慢性糸球体腎炎(ネフローゼ症候群を含む)における RAD(Dipyridamole 徐放カプセル)の臨床評価。腎と透析 1987; 22: 751-76.(レベル 2)
- b. 東條静夫, 本田西男, 柴田昌雄, 成田光陽, 宮原正, 酒井紀, 加藤暎一, 木田寛, 折田義正, 石川兵衛, 原耕平, 田中恒男,

高崎浩. 慢性糸球体腎炎に対する AS-O5(Dilazep)の臨床評価. 腎と透析 1986 ; 20 : 289-313.(レベル 2)

- c. Walker RG, Yu SH, Owen JE, Kincaid-Smith P. The treatment of mesangial IgA nephropathy with cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin : a two-year prospective trial. Clin Nephrol 1990 ; 34 : 103-7.(レベル 2)

2. Liu XJ, et al. Intern Med 2011 ; 50 : 2503-10.(レベル 1)
3. Chan MK, et al. Am J Kidney Dis 1987 ; 9 : 417-21.(レベル 2)
4. Lee GSL, et al. Nephrology 1997 ; 3 : 117-21.(レベル 2)
5. Camara S, et al. Nephron 1991 ; 58 : 13-6.(レベル 2)
6. Cheng IKP, et al. Nephrology 1998 ; 4 : 19-26.(レベル 2)

参考文献

1. Taji Y, et al. Clin Exp Nephrol 2006 ; 10 : 268-73.(レベル 3)

CQ 2 RA 系阻害薬は IgA 腎症に推奨されるか？

推奨グレード A RA 系阻害薬は、尿蛋白 1.0 g/日以上かつ CKD G1~G3b 区分の IgA 腎症の腎機能障害の進行を抑制するため、その使用を推奨する。

推奨グレード C1 RA 系阻害薬は、尿蛋白 0.5~1.0 g/日の IgA 腎症の尿蛋白を減少させる可能性があり、治療選択肢として検討してもよい。

背景・目的

RA 系抑制薬は、IgA 腎症を含む CKD のみならず、多くの CVD の治療薬として中心的な役割を果たしている。一方、ONTARGET 研究などにおいて、CVD の高リスク群に対する ACE 阻害薬 + ARB の併用投与が、それぞれの単独投与よりも予後を改善しない可能性が示唆されている。一方、CKD に対する RA 系阻害薬の腎機能障害の進行抑制効果は、介入開始前の尿蛋白が多いほど強いことが報告^{a)}されている。IgA 腎症においても RA 系阻害薬による腎機能障害の進行抑制効果は尿蛋白などに関連する可能性があり、その適応を慎重に考慮する必要がある。本稿では、IgA 腎症に対する RA 系阻害薬の腎保護効果を評価した RCT を検討することによって、IgA 腎症に対する RA 系阻害薬の有効性とその適応を検証した。

解析

1. RA 系阻害薬の腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を評価したシステマティックレビュー

2 報のシステマティックレビューが IgA 腎症に対

する RA 系阻害薬の腎保護効果を評価していた。中国の研究グループによるシステマティックレビューは、11 研究 585 例の RCT を対象にして、RA 系阻害薬による腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を報告していた¹⁾。対象となった研究によって腎機能低下の定義が異なっており、本研究の結果の解釈には注意が必要である。Cochrane Collaboration によるシステマティックレビューは、IgA 腎症に対する RA 系阻害薬の腎保護効果を検討した RCT を介入と対照とアウトカムによって細かく分類し、RA 系阻害薬の有効性を評価した。RA 系阻害薬群と非 RA 系阻害薬群を比較した研究において、非 RA 系阻害薬群と比較して、RA 系阻害薬群の血清 Cr の上昇の抑制、クレアチニンクリアランスの低下の抑制、尿蛋白の減少が認められた²⁾。いずれのシステマティックレビューも、IgA 腎症に対する RA 系阻害薬の有効性について議論しているが、個々の試験の患者背景については言及されておらず、RA 系阻害薬の適応に関する具体的な記載はなされていなかった。

2. RA 系阻害薬の腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を評価した RCT

RA 系阻害薬の明らかな腎機能障害の進行抑制効

果を報告しているのは、追跡期間が最も長い Praga らによる RCT(6年間)³⁾と Woo らによる RCT(5年間)⁴⁾である。Praga による単施設 RCT は、主に尿蛋白 1~3 g/日、CKD G1~G2 区分の IgA 腎症に対するエナラプリルの腎機能障害の進行抑制効果を評価し、エナラプリルによる血清 Cr 1.5 倍化の発症率の抑制効果を認めた。Woo らによる RCT は、主に尿蛋白 1~3 g/日、血清 Cr 1~2 mg/dL(主に CKD G2~G3 区分に相当すると推定される)の IgA 腎症に対するエナラプリルあるいはロサルタンの腎機能障害の進行抑制効果を評価し、エナラプリルあるいはロサルタンによる末期腎不全の発症率の抑制効果を認めた。上記 2 試験よりも追跡期間が短い RCT^{5~10)}も、同様に尿蛋白 1 g/日以上、CKD G1~G3 区分の IgA 腎症を主な対象としており、多くの試験が RA 系阻害薬の尿蛋白減少効果を報告していた。

ACE 阻害薬 + ARB 併用投与と単独投与の短期間の腎保護効果の比較を目的とした RCT は、Horita ら¹¹⁾と Nakamura ら¹²⁾によって報告されていた。Horita らは、主に尿蛋白 0.5~1.0 g/日かつ CKD G1~G2 区分の IgA 腎症に対して、テモカプリル 1 mg + ロサルタン 12.5 mg, テモカプリル 1 mg, あるいはロサルタン 12.5 mg を 6 カ月間投与し、併用投与の尿蛋白減少効果を報告していた。Nakamura らは、主に尿蛋白 1.5~2.5 g/日かつ CKD G1~G2 区分の IgA 腎症に対して、テモカプリル 2 mg + オルメサルタン 10 mg, テモカプリル 2 mg, あるいはオルメサルタン 10 mg を 3 カ月間投与し、同様に併用投与の尿蛋白減少効果を報告していた。ただし、注意が必要なのは、国内承認最大用量は、テモカプリル 4 mg, ロサルタン 100 mg, オルメサルタン 40 mg であるため、上記の 2 試験は国内で承認されている最大用量の 25~50% の ACE 阻害薬あるいは ARB の併用効果を評価している点である。すなわち、二試験の観察された尿蛋白減少効果は、ACE 阻害薬と ARB のいずれかを最大用量まで増量することで得られた可能性がある。一方、Russo らによる非盲検無作為化クロスオーバー試験は、エナラプリル 20mg(国内承認最大用量 10mg) + ロサルタン 100mg, エナラプリル 20mg, ロサルタン 100mg の尿蛋白減少効果を評価し、高用量の ACE 阻害薬 +

ARB 併用投与群の尿蛋白減少効果が最も強かったことを報告している^{b)}。最大用量の ACE 阻害薬 + 最大用量の ARB によって RA 系を強力に抑制した場合、それぞれの薬剤の最大用量を投与した場合と比較して、より強力な腎機能障害の進行抑制効果が認められるかを検討した RCT はいまだ報告されておらず、今後評価する必要がある。

高血圧症を合併した IgA 腎症患者のみを研究対象とした Park らによる RCT⁷⁾を除けば、RA 系阻害薬の尿蛋白減少効果を報告している上記の試験は、いずれも正常血圧患者を含んでいる、あるいは含んでいる可能性が高い。そのなかでも Nakamura による RCT は、正常血圧の IgA 腎症患者のみを対象とし、トランドラプリルおよびカンデサルタンの尿蛋白減少効果を報告しているのが特徴的である⁹⁾。以上より、高血圧症を合併していない IgA 腎症に対する RA 系阻害薬は、保険適用外であるが、尿蛋白減少効果を有していると考えられる。

3. 推奨グレードの決定過程と今後の課題

主に尿蛋白 0.5~1.0 g/日の IgA 腎症に対する RA 系阻害薬の有効性を検討した RCT は、RA 系阻害薬の増量による尿蛋白減少効果の増強を報告したのみである。CKD 診療ガイドライン作成サブグループ委員会で討論した後、多数決によって尿蛋白 0.5~1.0 g/日の IgA 腎症に対する RA 系阻害薬の推奨グレードを C1 と判断した。今後、ACE 阻害薬(最大投与量) + ARB(最大投与量)の併用投与による強力な RA 系抑制の腎保護効果および尿蛋白 0.5~1.0 g/日の IgA 腎症に対する RA 系阻害薬の腎保護効果を検討する必要がある。

抗アルドステロン薬およびレニン阻害薬は、RA 系阻害薬と同様の効果が期待される薬剤であるが、IgA 腎症に対する効果はほとんど検証されておらず、今後両薬剤の有効性を検討する必要がある。

4. RA 系阻害薬投与時の注意点

RA 系阻害薬は妊婦または妊娠している可能性のある女性には禁忌であり、女性に投与する場合には注意が必要である。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止しなければならない。

文献検索

検索はPubMed(キーワード: IgA nephropathy or immunoglobulin A nephropathy, randomized or meta-analysis, ACE or ACEI or ARB or RA 系阻害薬名称)で, 2011年7月までの期間で検索した.

参考にした二次資料

- a. Jafar, TH, Stark, PC, Schmid, CH, Landa, M, Maschio, G, Marcantoni, C, de Jong, PE, de Zeeuw, D, Shahinfar, S, Ruggenti, P, Remuzzi, G, Levey, AS : Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 2001 ; 60 : 1131-1140.
- b. Russo, D, Minutolo, R, Pisani, A, Esposito, R, Signoriello, G, Andreucci, M, Balletta, MM : Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : 18-25.

参考文献

1. Cheng J, et al. *Int J Clin Pract* 2009 ; 63 : 880-8.(レベル1)

2. Reid S, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ; 3 : CD003962.(レベル1)
3. Praga M, et al. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 1578-83.(レベル2)
4. Woo KT, et al. *Cell Mol Immunol* 2007 ; 4 : 227-32.(レベル2)
5. Ruggenti P, et al. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 : 1155-65.(レベル2)
6. Woo KT, et al. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 2485-91.(レベル2)
7. Park HC, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 1115-21.(レベル2)
8. Li PK, et al. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47 : 751-60.(レベル2)
9. Nakamura T, et al. *Am J Nephrol* 2000 ; 20 : 373-9.(レベル2)
10. Coppo R, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1880-8.(レベル2)
11. Horita Y, et al. *Hypertens Res* 2004 ; 27 : 963-70.(レベル2)
12. Nakamura T, et al. *Am J Hypertens* 2007 ; 20 : 1195-201.(レベル2)

CQ 3 副腎皮質ステロイド薬は IgA 腎症に推奨されるか？

推奨グレード B 尿蛋白 1.0 g/日以上かつ CKD G1~G2 区分の IgA 腎症の腎機能障害の進行を抑制するため、短期間高用量経口副腎皮質ステロイド薬療法(プレドニゾロン 0.8~1.0 mg/kg を約 2 カ月、その後漸減して約 6 カ月間投与)を、推奨する。

推奨グレード B 尿蛋白 1.0 g/日以上かつ CKD G1~G2 区分の IgA 腎症の腎機能障害の進行を抑制するため、ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン 1 g 3 日間を隔月で 3 回+プレドニゾロン 0.5 mg/kg 隔日を 6 カ月間投与)を推奨する。

推奨グレード C1 副腎皮質ステロイド薬療法は、尿蛋白 1 g/日未満かつ CKD G1~G2 区分の IgA 腎症の尿蛋白を減少させる可能性があり、治療選択肢として検討してもよい。

背景・目的

1980 年代に IgA 腎症に対する副腎皮質ステロイド薬療法の有効性を示唆する研究報告がなされて以来、さまざまな投与量および投与期間の治療プロトコルの有効性を評価する小規模な RCT が複数報告され、複数のシステマティックレビューが副腎皮質ステロイド薬療法による IgA 腎症の腎機能予後の改善を報告しているが、いまだ副腎皮質ステロイド薬療法の適応に関するコンセンサスは形成されていない。2000 年以降に RA 系阻害薬が IgA 腎症の腎機能予後を改善することが報告された。副腎皮質ステロイド薬に加えて RA 系阻害薬が IgA 腎症の治療薬として中心的な役割を果たしている現在では、RA 系阻害薬の併用を考慮した副腎皮質ステロイド薬療法の適応を明確にする必要がある。そこで、IgA 腎症に対する副腎皮質ステロイド薬療法の腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を評価した RCT を対象にして、副腎皮質ステロイド薬療法の有効性と適応を検討した。

解説

1. システマティックレビュー

副腎皮質ステロイド薬療法の腎機能障害の進行抑制効果、尿蛋白減少効果を検討したシステマティックレビューは 4 報存在したが^{1~4)}、そのうち 3 研究^{2~4)}は大きな問題を抱えており、その結果の解釈には注意が必要である。

Lv らは RCT 9 研究のメタ解析によって、副腎皮質ステロイド薬の血清 Cr 2 倍化と末期腎不全の発症抑制効果および尿蛋白減少効果を報告した¹⁾。大変興味深いのは、副腎皮質ステロイド薬の血清 Cr 2 倍化の発症抑制効果は、低用量長期間副腎皮質ステロイド薬群(プレドニゾロン未満 30 mg/日、投与期間 12 カ月超)よりも高用量短期間副腎皮質ステロイド薬投与群(プレドニゾロン 30 mg/日超あるいはステロイドパルス、投与期間以下 12 カ月)で強く認められた点である。

中国の研究グループのシステマティックレビュー 2 報^{2,3)}は、いずれも致命的な欠陥を抱える質の低い研究である。Zhou らは、RCT および後ろ向きコホート研究 15 研究 1,542 例を対象としたメタ解析を行っていたが、副腎皮質ステロイド薬群と非副腎皮質ステロイド薬群の背景因子の違いを考慮しておらず、評価に値しない²⁾。Cheng らは、RCT 7 研究 386 例のメタ解析を報告しているが、研究対象であった Katafuchi らの試験において副腎皮質ステロイド薬群と非副腎皮質ステロイド薬群の末期腎不全発症数が 43 例中 3 例と 47 例中 3 例であるにもかかわらず、そのハザード比が 0.26(95%CI: 0.11-0.60)と算出されているなどの多数の欠陥が認められ、内的妥当性が疑問視されるべき研究である³⁾。

Cochrane Library に発表された Samuels らのシステマティックレビューは、RCT 5 研究 264 例と非 RCT 1 研究 77 例を対象としていた⁴⁾。その結果に大きく寄与する 2 研究のうち 1 研究は、副腎皮質ステロイド薬群よりも非副腎皮質ステロイド薬群に介入

前腎機能が低下している症例が多く含まれている非 RCT であり、本研究における副腎皮質ステロイド薬療法の腎機能障害の進行抑制効果は過大評価されている可能性を否定できない。

2. 主に尿蛋白 1 g/日以上かつ CKD ステージ G1～2 の IgA 腎症を対象とした RCT

Lv らの中国の研究グループ⁵⁾と Manno らのイタリアの研究グループ⁶⁾は、尿蛋白 1 g/日以上かつ主に CKD ステージ G1～2 の IgA 腎症に対する短期間高用量経口副腎皮質ステロイド薬(プレドニゾン 0.8～1.0 mg/kg を約 2 カ月間、その後漸減し約 6 カ月間で投与中止)+ACE 阻害薬併用投与と ACE 阻害薬単独投与の腎機能予後を比較した RCT を報告している。いずれの試験も、予め計画された中間解析において併用投与群の腎機能予後(エンドポイントはそれぞれ血清 Cr の 1.5 倍化と 2 倍化)が良好であったため、試験が中止されたという事実は大変興味深い。

Pozzi らのイタリアの研究グループは、尿蛋白 1 g/日以上かつ主に CKD ステージ G1～2 の IgA 腎症に対するステロイドパルス療法の有効性を検討した唯一の RCT を報告している^{7,8)}。メチルプレドニゾン 1 g 3 日間を隔月で 3 回+プレドニゾン 0.5 mg/kg 隔日で 6 カ月間という治療プロトコールによって、血清 Cr の 1.5 倍化および 2 倍化の発症率が抑制された。本研究以外には IgA 腎症に対するステロイドパルス療法の有効性を検討した RCT は報告されていないため、本研究の妥当性はいまだ追試されていない。また、観察期間中に ACE 阻害薬が投与されている症例は約 50% であり、ACE 阻害薬併用下においてもステロイドパルス療法が腎保護効果を有するかは必ずしも明らかではない。

Lai らの香港の研究グループと Julian らの米国の研究グループは、ネフローゼ症候群を呈する IgA 腎症を含む RCT を報告しているが、検出力の不足が懸念される^{9,10)}。

Katafuchi ら¹¹⁾と Hogg ら¹²⁾による RCT は、それぞれ経口プレドニゾン 20 mg と経口プレドニゾン 30 mg/m²を 2 年間で漸減中止する治療プロトコールの腎保護効果を評価した。いずれも介入前の尿蛋

白の群間差が大きく、ランダム化が適切に行われていないため、その結果の解釈には注意が必要である。

以上より、尿蛋白 1 g/日以上 の IgA 腎症に対する高用量経口副腎皮質ステロイド薬療法(プレドニゾン 0.8～1.0 mg/kg を 6 カ月で漸減中止)は、RA 系阻害薬の併用下においても IgA 腎症の腎機能障害の進行を抑制することを、少なくとも 2 つの異なる試験が報告しており、現時点で最もエビデンスのレベルの高い治療法である。その一方、ステロイドパルス療法の腎機能障害の進行抑制効果はいまだ複数の試験で確認されていないため、今後ステロイドパルス療法の有効性を、特に RA 系阻害薬の併用下において再確認しなければならない。また、現時点では、高用量経口副腎皮質ステロイド薬療法とステロイドパルス療法の腎機能障害の進行抑制効果に違いがあるかは不明であり、その優劣を検証する必要がある。

3. 主に尿蛋白 1 g/日前後、CKD ステージ G1～2 の IgA 腎症に対する RCT

尿蛋白 1 g/日未満かつ CKD ステージ G1～2 の IgA 腎症を研究対象に含む RCT^{13,14)}では、明らかな副腎皮質ステロイド薬療法の腎機能障害の進行抑制効果は確認されていない。Koike の報告では介入前の血清 Cr の群間差が大きく、適切なランダム化が行われていないため、その結果の解釈には注意が必要である。Shoji らの報告では、主に尿蛋白 0.5～1.0 g/日の IgA 腎症に対する高用量経口ステロイド(プレドニゾン 0.8 mg/kg を 1 年間で漸減中止)の尿蛋白減少効果を含む腎保護効果を評価した RCT であるが、解析手法が適切ではなかった。対応のない t 検定を用いた群間比較を行えば $p < 0.01$ であり、プレドニゾンによる尿蛋白減少効果が確認されていたといえる。

4. 推奨グレードの決定過程と今後の課題

主に尿蛋白 0.5～1.0 g/日の IgA 腎症に対する副腎皮質ステロイド薬療法の腎機能障害の進行抑制効果は確認されておらず、一部の小規模な試験において尿蛋白減少効果が確認されているのみである。ガイドライン作成サブグループ委員会で討論した後、多数決によって推奨グレードを C1 と判断した。

今後、RA 系阻害薬併用時のステロイドパルス療法の腎機能障害の進行抑制効果を確認するのみならず、RA 系阻害薬併用下における高用量副腎皮質ステロイド薬療法とステロイドパルス療法の腎機能障害の進行抑制効果を比較しなければならない。さらに、わが国において IgA 腎症の治療法として注目されているステロイドパルス+口蓋扁桃摘出術の併用療法であるが、同併用療法と高用量経口副腎皮質ステロイド薬+口蓋扁桃摘出術併用療法の有効性を比較する必要もあるだろう。また、副腎皮質ステロイド薬療法の介入対象として、RCTによっていまだ十分に評価されていない尿蛋白 0.5~1.0 g/日の IgA 腎症に対する有効性を確認する必要もある。

文献検索

PubMed(キーワード: IgA nephropathy or immunoglobulin A nephropathy, steroid or glucocorticoid, meta-analysis or randomized)で、2011年7月までの期間で検索した。上記検索期間の範囲外である2012年に発表されたLvらのシステマティックレビュー(文献1)は、過去のシステマティックレ

ビューと比較して質が高く、臨床的重要性が高いと判断したため採用した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Lv J. J Am Soc Nephrol 2012 ; 23 : 1108-16.(レベル 1)
2. Zhou YH, et al. PLoS One 2011 ; 6 : e18788.(レベル 4)
3. Cheng J. Am J Nephrol 2009 ; 30 : 315-22.(レベル 1)
4. Samuels JA, et al. Cochrane Database Syst Rev 2003 ; CD003965.(レベル 3)
5. Lv J, et al. Am J Kidney Dis 2009 ; 53 : 26-32.(レベル 2)
6. Manno C, et al. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 3694-701.(レベル 2)
7. Pozzi C, et al. Lancet 1999 ; 353 : 883-7.(レベル 2)
8. Pozzi C, et al. J Am Soc Nephrol 2004 ; 15 : 157-63.(レベル 2)
9. Lai KN, et al. Clin Nephrol 1986 ; 26 : 174-80.(レベル 2)
10. Julian BA, et al. Contrib Nephrol 1993 ; 104 : 198-206.(レベル 2)
11. Katafuchi R, et al. Am J Kidney Dis 2003 ; 41 : 972-83.(レベル 2)
12. Hogg RJ. Clin J Am Soc Nephrol 2006 ; 1 : 467-74.(レベル 2)
13. Koike M, et al. Clin Exp Nephrol 2008 ; 12 : 250-5.(レベル 2)
14. Shoji T, et al. Am J Kidney Dis 2000 ; 35 : 194-201.(レベル 2)

CQ 4 口蓋扁桃摘出は IgA 腎症に推奨されるか?

推奨グレード C1 口蓋扁桃摘出術+ステロイドパルス併用療法は、IgA 腎症の腎機能障害の進行を抑制する可能性があり、治療選択肢として検討してもよい。(保険適用外)

背景・目的

2001年にHottaらによって口蓋扁桃摘出術+ステロイドパルス併用療法がIgA腎症の検尿異常を正常化するという後ろ向き観察研究の結果が報告されて以来、わが国において口蓋扁桃摘出術+ステロイドパルス療法が広く実施されている。しかしながら、その腎機能障害の進行抑制効果および適応に関してはいまだ明確なコンセンサスが形成されていない。本稿では、主に成人IgA腎症に対する口蓋扁桃摘出術+ステロイドパルス併用療法の腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を検討した。

解説

1. 口蓋扁桃摘出術+ステロイドパルス併用療法の有効性を評価した研究

1) システマティックレビュー

中国の研究グループによるシステマティックレビューは、IgA腎症に対する口蓋扁桃摘出術の腎保護効果を検討していた¹⁾。主に後ろ向きコホート研究を研究対象にしていたが、RCTを対象としたメタ解析と全く同様の手法を用いて、介入群と非介入群の症例数とそれぞれのアウトカム発症数をそのままメタ解析していた。介入群と非介入群の背景因子の違いを全く考慮していない本研究は、交絡因子の調

整が明らかに不十分であり、本ガイドラインでは解析結果を採用しなかった。

2) RCT

成人 IgA 腎症を対象とした RCT の報告は見つけれなかった。

3) 非 RCT

Komatsu らは、IgA 腎症患者 55 例を対象として、口蓋扁桃摘出術＋ステロイドパルス併用療法とステロイドパルス療法単独療法の腎保護効果を比較した非 RCT を報告している²⁾。平均 4.5 ± 1.8 年の観察期間中において、介入群の検尿異常の正常化率が高いことを報告していた。血清 Cr の倍化は 1 例しか観察されておらず、腎予後改善効果は評価不能であった。

4) コホート研究

尿蛋白 0.5 g/日 以上³⁾、尿蛋白 0.5 g/日 以下⁴⁾、血清 Cr 1.5 mg/dL 以上⁵⁾ の IgA 腎症患者 329 例、388 例、70 例を対象とした単施設後ろ向きコホート研究は、口蓋扁桃摘出術＋ステロイドパルス併用療法が検尿異常の正常化^{3,4)} および末期腎不全への進展抑制⁵⁾ の予測因子であることを報告した。対照となる治療群との症例数の偏りが大きいため、口蓋扁桃摘出術＋ステロイドパルス併用療法とステロイドパルス療法の腎保護効果が直接比較されておらず、ステロイドパルス療法に対する口蓋扁桃摘出術＋ステロイドパルス療法の優位性は明確ではなかった。

2. 口蓋扁桃摘出術の有効性を評価した研究(コホート研究のみ)

IgA 腎症に対する口蓋扁桃摘出術単独の腎保護効果を検討した RCT の報告は見つけれなかった。

後ろ向きコホート研究 3 報が口蓋扁桃摘出術の腎保護効果を報告していた。日本人 IgA 腎症 118 例を対象にした観察期間 16 ± 6 年の後ろ向きコホート研究では、口蓋扁桃摘出術群 48 例と非口蓋扁桃摘出術群 70 例において 5 例 (10.4%) と 18 例 (25.7%) の末期腎不全が観察され、口蓋扁桃摘出術が副腎皮質ステロイド薬療法とは独立した末期腎不全の発症予測因子として同定された⁶⁾。同様に、日本人 200 例を対象とした後ろ向きコホート研究において、口蓋扁桃摘出術は、ステロイドパルス療法とは独立して、

eGFR の 30% 以上の低下を予測することが報告されている⁷⁾。中国人 IgA 腎症患者 112 例を対象にした観察期間 11 ± 4 年の後ろ向きコホート研究では、口蓋扁桃摘出術と検尿異常の正常化および末期腎不全の発症の関連性は認められなかった⁸⁾。観察期間は長期間であるものの、観察期間 4 年以上⁶⁾ および 5 年以上⁸⁾ の症例のみを対象としているため対象症例数が少なく、また処方バイアスなどの交絡因子の調整が不十分であり⁶⁻⁸⁾、口蓋扁桃摘出術が単独で腎保護効果を有するかは明らかではない。

3. 推奨グレードの決定と今後の課題

IgA 腎症に対する口蓋扁桃摘出術＋ステロイドパルス併用療法は、ステロイドパルス単独療法と比較して、尿蛋白減少効果が強いことが少数の非 RCT とコホート研究によって報告されており、治療法の選択肢として検討してよい。しかしながら、現時点でステロイドパルス療法および RA 系阻害薬よりも積極的に推奨されるべき治療法であるとは言えない。ガイドライン作成サブグループ委員会で議論した後、多数決によって推奨グレード C1 と判断した。

今後、口蓋扁桃摘出術＋ステロイドパルス併用療法とステロイドパルス単独療法の尿蛋白減少効果および腎機能障害の進行抑制効果を検討する必要がある。さらに、現時点では IgA 腎症に対する副腎皮質ステロイド薬療法として、短期間高用量経口副腎皮質ステロイド薬のエビデンスレベルがステロイドパルス単独療法よりもやや高いことを考慮すると (CQ3 参照)、(1)口蓋扁桃摘出術＋ステロイドパルス併用療法、(2)口蓋扁桃摘出術＋短期間高用量経口副腎皮質ステロイド薬併用療法、(3)ステロイドパルス単独療法、(4)短期間高用量経口副腎皮質ステロイド薬単独療法の有効性を比較検討する必要がある。また、口蓋扁桃摘出術が副腎皮質ステロイド薬とは独立した腎機能障害の進行予測であることが報告されていることから、口蓋扁桃摘出術そのものの腎機能障害の進行抑制効果を検討する必要もある。

文献検索

PubMed(キーワード: IgA nephropathy or immunoglobulin A nephropathy, tonsillectomy)で

2011年7月までの期間で検索した。参考文献7は、検索対象期間外ではあるが、口蓋扁桃摘出術が他の臨床因子とは独立した腎機能予後の予測因子であることを初めて報告した研究であり、臨床的重要性が高いと判断し採用した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. Wang Y, et al. Nephrol Dial Transplant 2011 ; 26 : 1923-31.(レベル 1)
2. Komatsu H, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2008 ; 3 : 1301-7.(レベル 3)
3. Hotta O, et al. Am J Kidney Dis 2001 ; 38 : 736-43.(レベル 4)
4. Kawaguchi T, et al. Nephrology 2010 ; 15 : 116-23.(レベル 4)
5. Sato M, et al. Nephron Clin Pract 2003 ; 93 : c137-45.(レベル 4)
6. Xie Y, et al. Kidney Int 2003 ; 63 : 1861-7.(レベル 4)
7. Maeda I, et al. Nephrol Dial Transplant 2012 ; 27 : 2806-13.(レベル 4)
8. Chen Y, et al. Am J Nephrol 2007 27 : 170-5.(レベル 4)

CQ 5 免疫抑制薬は IgA 腎症に推奨されるか？

推奨グレード C1 シクロホスファミド、アザチオプリン、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、ミゾリビンは、IgA 腎症の腎予後を改善する可能性があり、治療選択肢として検討してもよい。(保険適用外)

背景・目的

現在 IgA 腎症の治療において中心的な役割を果たしている副腎皮質ステロイド薬による免疫抑制療法に、さらに免疫抑制薬を追加することによって、IgA 腎症の腎機能予後を改善できる可能性がある。また、副作用などによって副腎皮質ステロイド薬が投与不可能な IgA 腎症患者に対する免疫抑制療法として、免疫抑制薬が治療選択肢となりうる可能性がある。本稿では、主に成人の IgA 腎症患者におけるシクロホスファミド、アザチオプリン、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、ミゾリビンの腎保護効果を評価した RCT を解説する。

解説

1. シクロホスファミドとアザチオプリンの有効性を検討した RCT

Walker らによる単施設 RCT は、シクロホスファミド(1~2 mg/kg 6 カ月間) + ジピリダモール + ワルファリン併用投与の IgA 腎症に対する有効性を評価した¹⁾。約 2 年間の追跡期間終了時の尿蛋白が介入群で少ない傾向が認められたが(1.15 ± 1.55 vs. 1.89 ± 2.34 g/日)、統計学的に有意な差ではなかった。

Ballardie らによる単施設 RCT は、進行性 IgA 腎症(血清 Cr の年間上昇率 15% 以上)に対するプレドニゾロン(初期投与量 40 mg) + シクロホスファミド(第 1~3 カ月 1.5 mg/kg) + アザチオプリン(第 4 カ月~1.5 mg/kg)併用療法の腎機能障害の進行抑制効果を評価し、併用療法群の末期腎不全発症率の著しい低下を報告している(累積 5 年末期腎不全発症率 28% vs. 95%)²⁾。プレドニゾロン + シクロホスファミド + アザチオプリン併用療法の有効性を示した研究報告ではあるが、プレドニン単独療法よりも併用療法が末期腎不全の発症率を抑制するかは明らかではないなど、多くの問題を抱えている研究報告である。

Pozzi らによる多施設 RCT は³⁾、CKD ステージ 2~3 かつ尿蛋白 1~3 g/日の IgA 腎症を対象として、ステロイドパルス療法 + アザチオプリン(1.5 mg/kg)併用療法群(106 例)とステロイドパルス療法群(101 例)の腎機能障害の進行率と尿蛋白の減少率を比較した。両群の血清 Cr の 1.5 倍化率と尿蛋白減少率はほぼ同等であったが、白血球減少や肝障害などの副作用の発症率が併用療法群で高く、併用療法群の有用性は示されなかった。

Harmankaya らによる非 RCT は、明らかに腎機能予後良好である尿蛋白 0.1 g/日以下の IgA 腎症に

対するアザチオプリン(100 mg) + プレドニゾロン(初期投与量 40 mg)の腎機能障害の進行抑制効果を検討した⁴⁾。観察期間は中央値約5年であり、介入群(21例)と非介入群(20例)の血清Crに差は認められなかったが、その臨床的意義の評価は困難である。

2. シクロスポリンの有効性を評価した RCT

Laiらによる単施設RCTは、プラセボ(10例)に対するシクロスポリン(5 mg/kg 12週間, 9例)の腎保護効果を比較した⁵⁾。第12週時にシクロスポリン群の尿蛋白の減少傾向が観察されていたが(1.25±1.39 vs. 2.33±1.04 g/日)、統計学的に有意な差ではなかった。本研究は、対象症例数が少ないため、検出力が低かった可能性がある。

3. ミコフェノール酸モフェチルの有効性を評価した RCT

Frischら⁶⁾、Tangら⁷⁾、Maesら⁸⁾によるRCTは、尿蛋白 ≥ 1 g/日のIgA腎症に対するミコフェノール酸モフェチルの腎保護効果を検討した小規模な試験である(32~40例)。Tangらの報告では認められた尿蛋白減少効果は、Frischらの報告とMaesらの報告では確認されておらず、現時点では一定の結論を引き出すのは困難である。

Xuらによるシステマティックレビューは、上記の3研究を含む小規模なRCT 4研究168例を対象としたメタ解析を行ったが、ミコフェノール酸モフェチルによる明らかな尿蛋白減少効果、血清Cr 1.5倍化、および末期腎不全の発症抑制効果は認められなかった⁹⁾。

4. ミゾリビンの有効性を評価した RCT

Xieらによる多施設RCTは、ミゾリビン+ロサルタン併用療法(34例)、ミゾリビン単独療法(35例)、ロサルタン単独療法(30例)の腎保護効果を比較した試験である¹⁰⁾。併用療法群の1年後の尿蛋白量はロサルタン群よりも有意に少なく(0.43±0.25 vs. 0.68±0.56 g/日, $p < 0.01$)、ARB投与下におけるミゾリビンの尿蛋白減少効果が報告されている。

5. 推奨グレードの決定過程と今後の課題

IgA腎症に対するシクロホスファミド、アザチオプリン、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、ミゾリビンの腎保護効果を検討したRCTはわずかであり、検出力が不足している小規模な試験でほとんどであった。したがって、現時点で一定の結論を導き出すことは困難であるが、尿蛋白減少効果や腎機能障害の進行抑制効果を示唆する結果が報告されているため、ガイドライン作成サブグループ委員会で討論した後に多数決によっていずれの薬剤の推奨グレードもC1と判断した。ただし、副腎皮質ステロイド薬療法に併用したアザチオプリンは副作用の発症率を増加させる可能性があるため³⁾、その適応は慎重に検討すべきである。今後、綿密に計画されたRCTによって、それぞれの免疫抑制薬の腎保護効果を評価するのみならず、副作用の発症率も考慮した有用性を評価すべきである。

文献検索

PubMed(キーワード: IgA nephropathy or immunoglobulin A nephropathy, randomized or meta-analysis, cyclophosphamide or azathioprine or ciclosporin or mycophenolate or mizoribine)で、2011年7月までの期間で検索した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Walker RG, et al. Clin Nephrol 1990 ; 34 : 103-7.(レベル 2)
2. Ballardie FW, et al. J Am Soc Nephrol 2002 ; 13 : 142-8.(レベル 2)
3. Pozzi C, et al. J Am Soc Nephrol 2010 ; 21 : 1783-90.(レベル 2)
4. Harmanakaya O, et al. Int Urol Nephrol 2002 ; 33 : 167-71.(レベル 2)
5. Lai KN, et al. BMJ 1987 ; 295 : 1165-8.(レベル 2)
6. Frisch G, et al. Nephrol Dial Transplant 2005 ; 20 : 2139-45.(レベル 2)
7. Tang S, et al. Kidney Int 2005 ; 68 : 802-12.(レベル 2)
8. Maes BD, et al. Kidney Int 2004 ; 65 : 1842-9.(レベル 2)
9. Xu G, et al. Am J Nephrol 2009 ; 29 : 362-7.(レベル 1)
10. Xie Y, et al. Am J Med Sci 2011 ; 341 : 367-72.(レベル 2)

11

ネフローゼ症候群

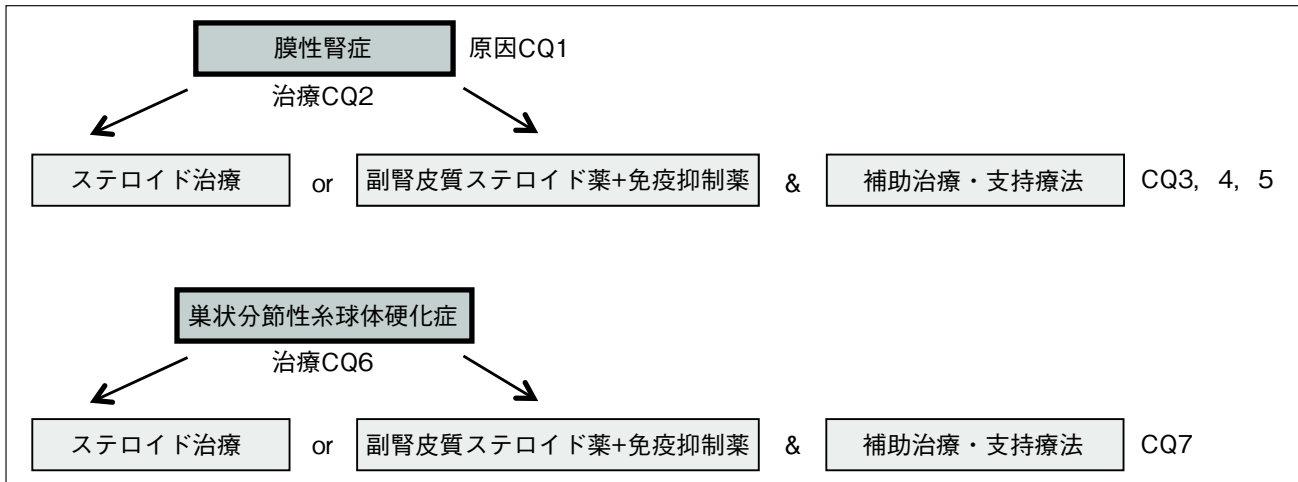


図 ネフローゼ症候群の治療アルゴリズム (内容は該当する CQ を参照)

CQ 1

膜性腎症患者の原因検索のために がんスクリーニングは必要か？

- 日本人の膜性腎症患者における悪性腫瘍の合併頻度は欧米人に比較して低い。
- 原因検索としてのがんスクリーニングの必要性は、個々の症例で検討されるべきである。

背景・目的

二次性膜性腎症の原因疾患として悪性腫瘍があげられるが、膜性腎症と診断された症例に悪性腫瘍のスクリーニングをどこまで行うべきか明らかではない。悪性腫瘍と膜性腎症に関する文献を検索し、合併頻度や臨床背景からがんスクリーニングの意義について検討した。

解説

欧米において、悪性腫瘍に合併する膜性腎症の頻

度は比較的高い。Burstein らは、1975～1994年に腎生検で膜性腎症と診断された107例を後ろ向きに検討し、悪性腫瘍を合併していた症例は9例(8.4%)で、7例は悪性腫瘍の診断6カ月前に蛋白尿が出現していたと報告した¹⁾。Lefaucheur らは、フランスでの1994～2001年の後ろ向き調査で、腎生検時あるいは生検後1年以内に悪性腫瘍を合併した膜性腎症は240例中24例(10%)であり、標準化罹患比は9.8と報告している²⁾。またBjorneklett らは、ノルウェーの腎生検レジストリーとがんレジストリーから1988～2003年に膜性腎症と診断された161例を検討し、9例が腎生検前に、3例が腎生検後半年以内に

悪性腫瘍の合併を診断され(7.5%), 標準化罹患比は腎生検後5年以内で2.2, 腎生検後5~15年で2.3と上昇していた³⁾。これら欧米での報告をまとめると, 膜性腎症全体の約7~10%が悪性腫瘍合併例である。

一方, アジアでは, 中国で1985~2005年に膜性腎症と診断された390例の後ろ向き調査では, 悪性腫瘍の合併率は3.1%と報告されている⁴⁾。日本では, 2012年に日本腎臓学会・腎生検レジストリー(J-RBR)における膜性腎症の集計データ(62.2±14.3歳)が発表された⁵⁾。悪性腫瘍関連の膜性腎症は813例中8例(1.0%)で, 固形がんは前立腺がんと膀胱がんの2例のみであった。J-RBRでは多施設登録によるバイアスが混入している可能性があるが, 日本人の膜性腎症で悪性腫瘍の合併率は欧米人に比べて明らかに低い。わが国における悪性腫瘍の罹患率(地域がん登録全国推計によるがん罹患データ:2006年)は, 膜性腎症の罹患者の同年代(50~75歳)では, 男性で0.3~1.6%, 女性で0.3~0.8%である^{a)}。しかし, 膜性腎症における悪性腫瘍の合併率は上記の罹患率と直接比較できず, 頻度について結論づけることはできない。

悪性腫瘍に伴う膜性腎症の臨床的特徴について, Lefaucheurらは, 悪性腫瘍を合併した膜性腎症24例を性と年齢をマッチさせた特発性膜性腎症と比較し, 腎生検所見で糸球体内に浸潤細胞が多く認められたと報告した²⁾。悪性腫瘍を合併した膜性腎症の特徴的所見として, 今後検証が必要である。

以上より, わが国において悪性腫瘍を合併した膜性腎症は欧米に比べて少ない。しかし, わが国の一般集団との比較は困難な点もあり, がんスクリーニングの推奨については結論づけられない。今後, 日本人の膜性腎症と悪性腫瘍の関連について, より詳細な検討が課題である。

文献検索

PubMed(キーワード: membranous glomerulonephritis, neoplasm)で, 2008年9月~2011年7月の期間で検索した。該当した論文から2008年9月以前の文献を検索し引用した。なお, 日本人の疫学データに関する文献は, 上記期間外の新しいものを引用した。

参考にした二次資料

- a. 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター
地域がん登録全国推計によるがん罹患データ(1975~2006年)
<http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html>

参考文献

1. Burstein DM, et al. Am J Kidney Dis 1993; 22: 5-10.(レベル4)
2. Lefaucheur C, et al. Kidney Int 2006; 70: 1510-7.(レベル4)
3. Bjorneklett R, et al. Am J Kidney Dis 2007; 50: 396-403.(レベル4)
4. Zeng CH, et al. Am J Kidney Dis 2008; 52: 691-8.(レベル4)
5. Yokoyama H, et al. Clin Exp Nephrol 2012; 16: 557-63.(レベル4)

CQ 2

特発性膜性腎症の寛解導入に副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミドの併用は推奨されるか?

推奨グレード B 副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミドの併用療法は, ステロイド抵抗性の難治性ネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症の寛解導入に有効なため, 推奨する。

背景・目的

特発性膜性腎症の治療において, 1970年代~1990年代の欧米のメタ解析では副腎皮質ステロイド薬に比較してアルキル化薬が完全寛解率を増加させるこ

とが示され, また, 近年のRCTでは副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミドの併用の有用性が報告されている。一方, わが国における特発性膜性腎症のコホート研究では, 診断から1カ月以内に経口副腎皮質ステロイド薬が86.1%, シクロスポリンが

38.9%、シクロホスファミドが3.9%に使用されており(重複あり)、寛解導入に副腎皮質ステロイド薬単独療法もしくはシクロスポリンとの併用療法が多く用いられていた^{a)}。ただし、これらの治療法と副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミドの併用療法のどちらが優れているかは明らかでない。

解 説

1. 介入研究によるエビデンス

特発性膜性腎症には自然寛解例が存在することや、免疫抑制薬は重篤な副作用が発現する可能性があることから、特発性膜性腎症に対する免疫抑制療法は、高度の尿蛋白を呈する症例や腎機能障害の進行のリスクが高い症例に行われてきた。そのなかでアルキル化薬は過去の RCT から有効性が認められてきた薬剤である。ネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症に対して、1966~2003 年の網羅的文献検索から 18 件の RCT を抽出し、1,025 例を対象としてメタ解析が行われた¹⁾。副腎皮質ステロイド薬単独で有効性は認められず、アルキル化薬はプラセボ、無治療および副腎皮質ステロイド薬単独に比較し、寛解導入に有効であった。しかし、このメタ解析では腎機能障害の進行抑制効果は認められていない。アルキル化薬としてはクロラムブシルとシクロホスファミドの有効性はほぼ同等と考えられ、副作用はシクロホスファミドのほうが軽微であるとされている^{1,2)}。また今回の検索では、副腎皮質ステロイド薬とシクロスポリンとの併用療法とシクロホスファミドとの併用療法とを比較した RCT は見当たらなかった。2007 年に報告された RCT では、ネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症 93 例を対象とし、平均 11 年間の観察期間で副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミドの併用療法は保存的療法に比較して有意な寛解率の上昇、腎機能障害の進行抑制効果を示した³⁾。これらの研究で用いられた併用プロトコールは、メチルプレドニゾンパルス 1g×3 日間 + 経口プレドニゾン 0.4mg/kg/日×27 日間、引き続きシクロホスファミド 2.5mg/kg/日×30 日間を 1 ケールとして、計 3 ケールを行うもので、ヨーロッパにおける標準的治療となっている。

2. 非介入研究によるエビデンス

さらに、RCT とは異なった調査研究で副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミド併用療法の有効性を支持する報告が散見される。オランダの全国調査では、腎機能低下や高度のネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症のハイリスク症例に対して副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミド併用療法を積極的に導入している地域では、近年、特発性膜性腎症による透析導入の割合がほかの地域に比較して低下していると報告された⁴⁾。また、高度の蛋白尿を呈する特発性膜性腎症 124 例に対して行われた副腎皮質ステロイド薬あるいはアルキル化薬の治療成績を後ろ向きに調査し、人工ニューラルネットワークを用いたモデル解析で評価を行うと、副腎皮質ステロイド薬単独はアルキル化薬併用(シクロホスファミド、クロラムブシル)に比べて治療の無効性が高かったと報告された⁵⁾。また今回の検索では、副腎皮質ステロイド薬とシクロスポリンとの併用療法とシクロホスファミドとの併用療法を比較した非介入研究は見当たらなかった。

3. わが国におけるエビデンス

わが国では特発性膜性腎症の長期予後に関して、厚生労働省特定疾患調査研究班による後ろ向き調査研究(ネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症 949 例)の結果が 2002 年に報告された^{b,6)}。最終観察時の完全寛解率は 42.1%で、全体の 10 年、20 年腎生存率はそれぞれ 90.3%、60.5%と良好であり、副腎皮質ステロイド薬単独療法は保存的療法と比較して有意に腎機能障害の進行を抑制した。しかし、ステロイド単独療法と副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミド併用療法との間には有意差は認められなかった。一方、Eriguchi らは、ネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症 103 例を対象に副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミド併用療法による前向き単独介入試験を行った⁷⁾。最終観察時の完全寛解率は 75.7%、10 年、20 年腎生存率はそれぞれ 98.5%、88.6%であり、厚生労働省調査研究の副腎皮質ステロイド薬単独療法、シクロホスファミド併用療法よりも良好な治療成績であり、経過中にシクロホスファミドによると考えられる悪性腫瘍の合併は

認められていない。

4. 特発性膜性腎症に対する副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬併用療法

これらの結果により，副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミド併用療法は特にネフローゼ症候群が持続するハイリスク症例に対して有効性が高いと思われる。ただし，わが国では副作用の懸念からシクロホスファミド投与を避け，上述の2002年の厚生労働省調査研究班による後ろ向き調査研究結果^{b,6)}に基づいて，副腎皮質ステロイド薬単独療法が第一選択とされる傾向が強い。2011年に発表された診療指針でも副腎皮質ステロイド薬単独療法が第一選択として推奨されているが^{b)}，日本人における副腎皮質ステロイド薬単独療法の有効性の評価には今後RCTによる検討が必要である。またこの診療指針では，第二選択となる併用療法に用いられる免疫抑制薬として，シクロホスファミド，シクロスポリンとミゾリビンが並列に提示されている^{c)}。安全性から後二者が好んで選択される傾向にあるが，シクロホスファミドには特発性膜性腎症の寛解導入および腎機能障害進行抑制に対する有効性を示すエビデンスが示されており，選択肢として考慮されるべきである。この診療指針にあげられているシクロホスファミドを併用する治療プロトコールでは，プレドニゾロン0.6~0.8mg/kg/日×28日間の治療を行っても不完全寛解II型もしくは無効な場合に，シクロホスファミド50~100mg/日×3カ月の併用を行うとされている^{c)}。

以上より，本CQに対する回答としては，わが国の現状を踏まえて，副腎皮質ステロイド薬抵抗性の難治性ネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症の寛解導入に，副腎皮質ステロイド薬とシクロホス

ファミドの併用療法は推奨されるとした。腎機能が低下した症例に対するアルキル化薬の有効性は文献により異なるが，副作用が発現する可能性が高くなり注意が必要である。

■ 文献検索

PubMed(キーワード: membranous glomerulonephritis, cyclophosphamide)で，2008年9月~2011年7月の期間で検索した。2008年9月以前の文献に関してはCKD診療ガイドライン2009から引用した。参考にした二次資料のうちで検索期間以降のものは，わが国からの報告として重要なために採用した。

■ 参考にした二次資料

- a. 今井圓裕. 難治性ネフローゼ症候群分科会. 進行性腎障害に関する調査研究. 平成24年度総括・分担研究報告書(松尾清一主任研究者)(印刷中)
- b. 堺秀人, 黒川清, 齊藤喬雄, 椎木英夫, 西慎一, 御手洗哲也, 横山仁, 吉村吾志夫, 頼岡徳在. 難治性ネフローゼ症候群(成人例)の診療指針. 日腎会誌2002;44:751-61.
- c. 松尾清一, 今井圓裕, 齊藤喬雄, 田口尚, 横山仁, 成田一衛, 湯沢由紀夫, 今田恒夫, 鶴屋和彦, 佐藤博, 清元秀泰, 丸山彰一. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌2011;53:78-122.

■ 参考文献

1. Perna A, et al. Am J Kidney Dis 2004;44:385-401.(レベル1)
2. Ponticelli C, et al. J Am Soc Nephrol 1998;9:444-50.(レベル2)
3. Jha V, et al. J Am Soc Nephrol 2007;18:1899-904.(レベル2)
4. Hofstra JM, et al. Nephrol Dial Transplant 2008;23:3534-8.(レベル4)
5. Naumovic R, et al. Biomed Pharmacother 2010;64:633-8.(レベル4)
6. Shiiki H, et al. Kidney Int 2004;65:1400-7.(レベル4)
7. Eriguchi M, et al. Nephrol Dial Transplant 2009;24:3082-8.(レベル4)

CQ 3

特発性膜性腎症患者の血栓予防にワルファリン療法は推奨されるか？

推奨グレード C1 ネフローゼ症候群が持続する特発性膜性腎症に合併する血栓症の予防のため、ワルファリン療法を推奨する。

背景・目的

ネフローゼ症候群で血栓症の頻度が高いことが報告されているが、特発性膜性腎症において血栓症の予防のためにワルファリン療法を行うべきかについては明らかでない。

解説

ネフローゼ症候群では血栓促進因子の増加、血栓抑制因子の減少、線溶系の活性低下により血栓塞栓症が生じやすく、下肢の深部静脈血栓症や腎静脈血栓症から肺血栓塞栓症などの重篤な合併症を併発する危険性が高い。ネフローゼ症候群と血栓塞栓症の疫学については、米国における 1979～2005 年にネフローゼ症候群を対象とした後ろ向き大規模調査で、深在性静脈血栓症と肺塞栓症の頻度が高いことが示された¹⁾。オランダにおける 1995～2004 年のネフローゼ症候群と診断された 298 症例(膜性腎症 24%)の後ろ向きコホート研究では、ネフローゼ症候群の静脈・動脈血栓塞栓症の年間発症率は 1.02%、1.48%と高く、追跡開始半年以内では、それぞれ 9.85%、5.52%(それぞれ一般集団の 140 倍、50 倍)とさらにリスクが上昇することが示され、静脈血栓塞栓症では尿蛋白量/血清アルブミン値が有意な予測因子であった²⁾。低アルブミン血症を呈するネフローゼ症候群については、血清アルブミン値 2.0 g/dL 以下の 89 例に対して肺シンチグラフィおよび肺動脈造影が行われ、32%に肺塞栓症が無症候性に存在することが報告された³⁾。また膜性腎症については、ネフローゼ症候群のなかで腎静脈血栓症の頻度が最も高い原疾患(平均 37%)であるとされている⁴⁾。

膜性腎症に対する予防的なワルファリン療法に対

する意義が、モデル解析により検討されている。血栓塞栓症と出血性合併症の発生率を仮定した決定分析では、膜性腎症に対して予防的にワルファリン療法を行った群は、行わなかった群に対して血栓塞栓症が 68%減少したと報告された⁵⁾。また、同様に膜性腎症における深部静脈血栓症、腎静脈血栓症、肺塞栓症の発症率とワルファリンによる出血性合併症の発症率を仮定し、予防的なワルファリン療法の有用性に対してマルコフモデルによる決定分析が行われた⁶⁾。ネフローゼ症候群が持続する 50 歳膜性腎症の仮想患者に 2 年間のワルファリン療法を行った場合、平均余命が 2.5 カ月延長することが示された。しかし、モデル解析では仮定する血栓塞栓症と出血性合併症の発生率によっては異なる結果が算出される可能性があり、慎重な解釈が必要である。

以上より、ネフローゼ症候群が持続する特発性膜性腎症のワルファリン療法については、血栓塞栓症の予防効果が出血性合併症のリスク増加を上回ると考えられるが、現在までのところ RCT によるエビデンスがないため、推奨グレードは C1 とした。個々の患者で低アルブミン血症の程度や血栓塞栓症の既往、ワルファリン療法に対する禁忌などを考慮し、適応を決定することが必要と考えられる。また現時点のエビデンスからは、PT-INR の管理目標値は設定できなかった。

文献検索

PubMed(キーワード: membranous glomerulonephritis, thrombosis)で、2008 年 9 月～2011 年 7 月の期間で検索した。2008 年 9 月以前の文献に関しては CKD 診療ガイドライン 2009 から引用した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. Kayali F, et al. Am J Med 2008 ; 121 : 226-30.(レベル 4)

2. Mahmoodi BK, et al. Circulation 2008 ; 117 : 224-30.(レベル 4)
3. Cherng SC, et al. Clin Nucl Med 2000 ; 25 : 167-72.(レベル 4)
4. Singhal R, et al. Thromb Res 2006 ; 118 : 397-407.(レベル 4)
5. Bellomo R, et al. Nephron 1993 ; 63 : 240-1.(レベル 4)
6. Sarasin FP, et al. Kidney Int 1994 ; 45 : 578-85.(レベル 4)

CQ 4

特発性膜性腎症患者の脂質異常症の治療に スタチン投与は推奨されるか？

推奨グレード B 特発性膜性腎症患者の脂質異常症の治療に、スタチン投与を推奨する。

背景・目的

脂質異常症はネフローゼ症候群の主たる徴候であり、またネフローゼ症候群の治療薬として用いられるステロイドやシクロスポリンによっても脂質異常症が助長される。長期間にわたり脂質異常症が持続すると、冠動脈疾患や脳梗塞などのCVDのリスクを高めるだけでなく、糸球体硬化や腎内の動脈硬化性変化を促進させることなどで腎機能低下の危険因子にもなりうるといわれている。HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)は現在、LDLコレステロール値を最も効果的に低下させる薬剤である。

解説

特発性膜性腎症患者の脂質異常症に対してスタチン投与を行うことでCVDを予防しうるか否かを検証した報告は見当たらなかったが、脂質異常症自体へのスタチンの治療有効性は報告されている。Raynerらは、17例のネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症患者に対して、シンバスタチンおよび食事療法併用群と食事療法単独群を前向き比較試験で検討し、シンバスタチン併用群で有意な総コレステロールおよびLDLコレステロールの低下がみられたことを報告している¹⁾。また20例の膜性腎症によるネフローゼ症候群患者をプラバスタチン20mg/日投与群とプラセボ群に分け、血清脂質とともに腎血行動態を検討した報告では、プラバスタチン

投与群で総コレステロールの有意な低下とともにイヌリンクリアランスおよびパラアミノ馬尿酸クリアランスの上昇がみられており、脂質異常症の腎血行動態への影響がスタチンで改善したことが示唆されている²⁾。その他、膜性腎症を含むネフローゼ症候群患者の脂質異常症に対して、スタチン投与の安全性および有効性が複数報告されている³⁻⁹⁾。さらに、スタチン投与による内皮細胞機能改善¹⁰⁾や、血栓塞栓症予防効果などが報告されている¹¹⁾。

わが国の特発性膜性腎症患者の50%以上が65歳以上の高齢発症であり、CVDのリスクが高いこと、また脂質異常症がCVDの危険因子として重要であり、スタチンによる治療効果が大きいことから、特発性膜性腎症患者の脂質異常症にスタチン投与は推奨される。脂質の管理目標値としては、LDL-C 120mg/dL未満またはnon-HDL-C 150mg/dL未満を推奨する(第14章CQ1参照)。注意すべき点として、シクロスポリンはスタチンの血中濃度を上昇させ横紋筋融解症などの副作用を生じる危険があり、一部のスタチンでは併用が禁忌となっている。

■ 文献検索

PubMed(キーワード:nephrotic syndrome, statin, statins, HMG-CoA reductase inhibitor, HMG-CoA reductase inhibitors)にて2011年7月までの文献検索を行った。またハンドサーチによる文献を追加した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. Rayner BL, et al. Clin Nephrol 1996 ; 46 : 219-24.(レベル 3)
2. Fuiano G, et al. Nephron 1996 ; 73 : 430-5.(レベル 3)
3. Valdivielso P, et al. Nephrology (Carlton)2003 ; 8 : 61-4.(レベル 4)
4. Gazarin S, et al. J Nephrol 2002 ; 15 : 690-5.(レベル 4)
5. Matzkies FK, et al. Am J Nephrol 1999 ; 19 : 492-4.(レベル 4)
6. Olbricht CJ, et al. Kidney Int 1999 ; 71 (Suppl) : S113-6.(レベル 2)
7. Brown CD, et al. Am J Kidney Dis 1995 ; 26 : 170-7.(レベル 3)
8. Thomas ME, et al. Kidney Int 1993 ; 44 : 1124-9.(レベル 2)
9. Shibasaki T, et al. Nihon Jinzo Gakkai Shi 1993 ; 35 : 1243-8.(レベル 4)
10. Dogra GK, et al. Kidney Int 2002 ; 62 : 550-7.(レベル 4)
11. Resh M, et al. Thromb Res 2011 ; 127 : 395-9.(レベル 4)

CQ 5

高血圧を伴う特発性膜性腎症に RA 系阻害薬は推奨されるか？

推奨グレード B 高血圧を伴う特発性膜性腎症の蛋白尿を減少させるため、RA 系阻害薬を推奨する。

背景・目的

高血圧症は膜性腎症の合併症として頻度が高く、進行因子としても報告されている。そのため高血圧症を有する場合は、減塩などの食事療法とともに降圧薬を積極的に投与することが勧められている。糖尿病性腎症において RA 系阻害薬は蛋白尿を減少させ腎機能低下を抑制する効果があることが知られている。また、慢性糸球体腎炎や腎硬化症などでも抗蛋白尿効果および腎保護効果があることが示されている。ネフローゼ症候群においても、RA 系阻害薬の抗蛋白尿効果が期待され、現在わが国において広く用いられている。

解説

膜性腎症の治療の中心は免疫抑制療法であるが、抗蛋白尿効果と腎機能障害の進行抑制効果を期待し RA 系阻害薬が補助療法として広く用いられている。ネフローゼ症候群を呈する膜性腎症に対して、これらの薬剤の蛋白尿減少効果をプラセボと比較した RCT はない。しかし、Polanco らは 328 例のネフローゼ症候群を呈した膜性腎症で、初期治療として

免疫抑制療法を行わなかった症例における自然寛解や長期予後の予測因子に関するコホート研究を行い、1 日蛋白尿が 8 g 未満の場合では RA 系阻害薬投与は自然寛解率を高める可能性があるとして報告している¹⁾。その他、膜性腎症を含む患者群に対する介入試験として RA 系阻害薬を投与した検討では、寛解には至らないものの蛋白尿は有意に減少したとする結果が多数報告されている^{2~10)}。以上より、免疫抑制薬の投与の有無にかかわらず、抗蛋白尿効果を期待し特発性膜性腎症患者に RA 系阻害薬を投与することは妥当と考えられる。なお RA 系阻害薬は降圧薬であることから、回答としては、高血圧を伴う特発性膜性腎症の蛋白尿を減少させるため、RA 系阻害薬を推奨するとしたが、実際には正常血圧患者においても蛋白尿の減少が期待される。

■ 文献検索

PubMed(キーワード: idiopathic membranous nephropathy, membranous nephropathy, ACE inhibitor, ACEI, angiotensin II receptor blocker, ARB)にて 2011 年 7 月までの文献検索を行った。またハンドサーチによる文献を追加した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. Polanco N, et al. J Am Soc Nephrol 2010 ; 21 : 697-704.(レベル 4)
2. Kosmadakis G, et al. Scand J Urol Nephrol 2010 ; 44 : 251-6.(レベル 2)
3. Iimura O, et al. Nihon Jinzo Gakkai Shi 2003 ; 45 : 439-44.(レベル 4)
4. Prasher PK, et al. J Assoc Physicians India 1999 ; 47 : 180-2.(レベル 4)
5. Ruggenti P, et al. Am J Kidney Dis 2000 ; 35 : 381-91.(レベル 4)
6. Praga M, et al. Nephrol Dial Transplant 1997 ; 12 : 2576-9.(レベル 4)
7. Rostoker G, et al. Nephrol Dial Transplant 1995 ; 10 : 25-9.(レベル 4)
8. Gansevoort RT, et al. Nephrol Dial Transplant 1992 ; 7(Suppl 1) : 91-6.(レベル 3)
9. Thomas DM, et al. Am J Kidney Dis 1991 ; 18 : 38-43.(レベル 4)
10. Kincaid-Smith P, et al. Nephrol Dial Transplant 2002 ; 17 : 597-601.(レベル 2)

CQ 6

巣状分節性糸球体硬化症の寛解導入に 副腎皮質ステロイド薬単独療法は推奨されるか？

推奨グレード B 巣状分節性糸球体硬化症の初回の寛解導入には、副腎皮質ステロイド薬単独療法を推奨する。

推奨グレード B 巣状分節性糸球体硬化症の副腎皮質ステロイド薬抵抗例には、シクロスポリンと少量副腎皮質ステロイド薬の併用療法を推奨する。

背景・目的

巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)の治療に関しては、初期治療に対する反応性が予後規定因子として重要である。ネフローゼ症候群から脱却できない症例の予後が極めて不良であるのに対して、不完全寛解 I 型以上まで改善した症例の予後は比較的良好である。そのため、不完全寛解 I 型の要件である 1 日尿蛋白量 1 g 未満を目指して積極的な治療が行われる。

初期治療として、一般的には副腎皮質ステロイド薬単独療法が行われ、副腎皮質ステロイド薬抵抗性の場合には免疫抑制薬が併用されることが多い。また、近年は副腎皮質ステロイド薬大量投与に伴う副作用をできるだけ軽減するため、免疫抑制薬の併用をより早期から開始し、副腎皮質ステロイド薬の減量を図るのが一般的となりつつある。

解説

ネフローゼ症候群を呈する成人の FSGS の寛解導入治療に関して、副腎皮質ステロイド薬単独療法の有効性が観察研究において示されている^{1,2)}。Troyanov らは、ネフローゼ症候群を呈する FSGS 患者の完全寛解、部分寛解、寛解非導入と腎機能低下率や腎機能予後との関連などに関するコホート研究を行い、部分寛解は腎機能低下率および腎機能予後の独立した予測因子であり(ハザード比:0.48, 95%CI:0.24-0.96)、0.7 mg/kg もしくは 50 mg/日以上の高用量プレドニゾン投与は完全寛解および部分寛解の導入率と相関し、寛解導入に高用量副腎皮質ステロイド薬投与が有効であることを示している¹⁾。初期の副腎皮質ステロイド薬治療への反応性が予後規定因子となることも考慮すると、現時点でわが国におけるネフローゼ症候群を呈する FSGS の寛解導入を目指した初期治療で、中等量以上の副腎皮質ステロイド薬単独投与を行うことは妥当と考えられる。

一方、副腎皮質ステロイド薬単独の初期治療に抵

抗性を示した場合の免疫抑制薬併用療法に関しては、有効性を示す報告が複数みられ、特にシクロスポリンを用いたプロトコールについての報告が多い³⁻⁷⁾。プレドニゾン単独投与と比較しシクロスポリン 3.5~5.0 mg/kg/日およびプレドニゾン 0.15 mg/kg/日の併用投与が、寛解導入に優れているとするシステムティックレビューも報告されている⁸⁾。しかしシクロスポリンは、投与中止後の再発率が高いことや、長期投与に伴う腎毒性およびさまざまな薬剤との薬物間相互作用などが問題となっている。

その他の免疫抑制薬では、シクロホスファミドなどアルキル化薬やタクロリムスおよびミコフェノール酸モフェチル(MMF)の有用性を検討した報告がある⁹⁻¹³⁾。ネフローゼ症候群を呈する FSGS に対して、MMF および副腎皮質ステロイド薬の併用治療と、副腎皮質ステロイド薬単独治療の比較を行った RCT では、両群で寛解導入率に差はなく併用治療群でより早期に寛解導入され、積算副腎皮質ステロイド薬量もより少なかったとしている。現在わが国において MMF はネフローゼ症候群に適応症はないが、早期からの免疫抑制薬併用の有用性が示唆され、今後の検討が必要である。以上より、現時点でのエビデンスの集積から、副腎皮質ステロイド薬抵抗例にはシクロスポリンと少量副腎皮質ステロイド薬の併用療法が推奨される。

文献検索

PubMed(キーワード: focal segmental glomerulosclerosis, focal segmental glomerular sclerosis, steroid, corticosteroids, prednisolone, prednisone)にて 2011 年 7 月までの文献検索を行った。またハンドサーチによる文献を追加した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Troyanov S, et al. J Am Soc Nephrol 2005 ; 16 : 1061-8.(レベル 4)
2. Agarwal SK, et al. Nephron 1993 ; 63 : 168-71.(レベル 4)
3. Frassinetti Castelo Branco Camurça Fernandes P, et al. J Nephrol 2005 ; 18 : 711-20.(レベル 4)
4. Cattran DC, et al. Kidney Int 1999 ; 56 : 2220-6.(レベル 2)
5. Lee HY, et al. Clin Nephrol 1995 ; 43 : 375-81.(レベル 4)
6. Walker RG, et al. Nephron 1990 ; 54 : 117-21.(レベル 2)
7. Ponticelli C, et al. Kidney Int 1993 ; 43 : 1377-84.(レベル 2)
8. Braun N, et al. Cochrane Database Syst Rev 2008 ; 3 : CD003233.(レベル 1)
9. Senthil Nayagam L, et al. Nephrol Dial Transplant 2008 ; 23 : 1926-30.(レベル 2)
10. Westhoff TH, et al. Clin Nephrol 2006 ; 65 : 393-400.(レベル 4)
11. Cattran DC, et al. Clin Nephrol 2004 ; 62 : 405-11.(レベル 4)
12. Martinelli R, et al. Braz J Med Biol Res 2004 ; 37 : 1365-72.(レベル 3)
13. Heering P, et al. Am J Kidney Dis 2004 ; 43 : 10-8.(レベル 2)

CQ 7

巣状分節性糸球体硬化症の尿蛋白減少に LDL アフェレーシスは推奨されるか？

推奨グレード C1 LDL アフェレーシスは高 LDL コレステロール血症を伴うステロイド抵抗性の巣状分節性糸球体硬化症の尿蛋白減少に有効である可能性があり、適用を考慮してもよい。

背景・目的

難治性ネフローゼ症候群において、LDL アフェレーシスは合併する脂質異常症を改善させるのみでなく、免疫調節を介して蛋白尿減少や腎機能保持に寄与することが期待されており、難治性ネフローゼ症候群を呈する巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)に

は保険適用がある。

解説

以前から治療抵抗性の FSGS に対し LDL アフェレーシスを行うことで寛解導入される症例が知られており、1980 年代後半から現在までにその有効性を

示す臨床研究の結果が報告されている^{1~4)}。武曾らのわが国における最近の観察研究では、49例の難治性ネフローゼ症候群に対してLDLアフェレーシスを行い、治療終了4週間以内に53.1%の症例(FSGS症例では51.9%)で尿蛋白が減少した^{a,b)}。現時点では有効性を示す高いエビデンスはないが、ステロイド抵抗性のネフローゼ症候群を呈するFSGSには試みてもよい治療と考えられ、C1レベルで推奨することとした。なおわが国の保険制度では、高LDLコレステロール血症を伴うFSGSによる難治性ネフローゼ症候群に対し、3カ月間に12回以内のLDLアフェレーシスが認められている。

■ 文献検索

PubMed(キーワード:focal segmental glomerulosclerosis, focal segmental glomerular sclerosis, LDL apheresis)にて2011年7月までの文献検索を行っ

た。またハンドサーチによる文献を追加した。参考にした二次資料は検索期間以降のものであるが、わが国からの報告として重要なために採用した。

■ 参考にした二次資料

- a. 武曾恵理. 難治性ネフローゼ症候群分科会. 進行性腎障害に関する調査研究 平成23年度 総括・分担研究報告書. 2012: 36-9.
- b. 武曾恵理, 斉藤喬雄, 腎と脂質研究会. 難治性ネフローゼ症候群に対するLDLアフェレーシスの前向きコホート研究(POLARIS研究)報告—FGS症例とそれ以外の症例の効果および背景の比較—. Ther Res 2012; 33: 211-3.

■ 参考文献

1. Tojo K, et al. Jpn J Nephrol 1988; 30: 1153-60.(レベル5)
2. Muso E, et al. Nephron 2001; 89: 408-15.(レベル4)
3. Hattori M, et al. Am J Kidney Dis 2003; 42: 1121-30.(レベル5)
4. Muso E, et al. Clin Nephrol 2007; 67: 341-4.(レベル4)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21

12

多発性嚢胞腎

CQ 1

降圧療法は高血圧を伴う ADPKD の腎機能障害進行を抑制するため推奨されるか？

推奨グレード C1 降圧療法が高血圧を伴う ADPKD の腎機能障害進行を抑制する可能性がある。

背景・目的

ADPKD(常染色体優性多発性嚢胞腎)では高血圧の発症頻度が高い。本態性高血圧に比べて ADPKD の高血圧は若年から発症することが多い。また嚢胞が大きくなる前や腎機能が正常なときから認められ、一般的に降圧療法が行われている。

解説

降圧療法が高血圧を伴う ADPKD の腎機能障害進行を抑制する可能性があると考えられる。ただし降圧薬の種類については、Ca 拮抗薬ならびに利尿薬の使用が RA 系阻害薬や β 遮断薬に比較して腎機能を悪化させる可能性が示唆されたが、それを結論づけるには証拠不十分である。なお今回のクリニカルレビューは、腎機能障害進行に関するものであり、心血管系への影響(左室筋重量係数など)や尿蛋白(尿中アルブミン)減少については考慮していない。

1. 降圧薬の種類

ACE 阻害薬による降圧療法では、2 件の RCT^{1,2)}ならびに 1 件のコホート研究³⁾において、降圧療法が腎機能障害進行を抑制することが示された。一方、1 件のメタ解析⁴⁾、2 件の RCT^{5,6)}においては、腎機能障害進行の抑制は認められなかった。

ACE 阻害薬と Ca 拮抗薬を比較した研究では、2

件の RCT^{7,8)}で腎機能障害進行抑制に差はなかったが、1 件のコホート研究⁹⁾では Ca 拮抗薬が ACE 阻害薬に比較して有意に腎機能障害進行を抑制した。また ARB と Ca 拮抗薬を比較した研究では、1 件の RCT¹⁰⁾で ARB が Ca 拮抗薬に比較して有意に腎機能障害進行を抑制した。さらに 1 件の後ろ向き観察研究¹¹⁾では、腎機能障害進行に寄与する危険因子として唯一 Ca 拮抗薬の使用があげられた。

ACE 阻害薬と β 遮断薬を比較した研究では、2 件の RCT^{6,12)}で、腎機能障害進行抑制に差はなかった。また ACE 阻害薬と利尿薬を比較した研究では、1 件の非 RCT¹³⁾で、利尿薬が ACE 阻害薬に比較して腎機能障害をより進行させた。

2. 降圧目標

1 件の RCT²⁾では、強化降圧療法群(平均動脈圧 93.3(126/77)mmHg)は標準降圧療法群(平均動脈圧 98.4(134/81)mmHg)に比較して有意に末期腎不全への進行を抑制した。しかし、2 件の RCT^{6,9)}では、強化降圧療法群(平均動脈圧 <97 あるいは <120/80 mmHg)と標準降圧療法群(平均動脈圧 >97 あるいは <135~140/85~90 mmHg)において腎機能の変化に有意差は認められなかった。

以上のように、現時点では ADPKD における降圧目標は明確に規定できないため、CKD における降圧療法(第 4 章)に準じて治療を行う。

文献検索

PubMed(キーワード: autosomal dominant polycystic kidney disease, antihypertensive agents)で、2008年9月～2011年7月の期間で検索した。2008年9月以前の文献に関してはCKD診療ガイドライン2009から引用した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Cadnapaphornchai MA, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009 ; 4 : 820-9.(レベル 2)
2. Sarnak MJ, et al. Ann Intern Med 2005 ; 142 : 342-51.(レベル 2)
3. Schrier RW, et al. Kidney Int 2003 ; 63 : 678-85.(レベル 4)
4. Jafar TH, et al. Kidney Int 2005 ; 67 : 265-71.(レベル 1)
5. Maschio G, et al. N Engl J Med 1996 ; 334 : 939-45.(レベル 2)
6. van Dijk MA, et al. Nephrol Dial Transplant 2003 ; 18 : 2314-20.(レベル 2)
7. Ecder T, et al. Am J Kidney Dis 2000 ; 35 : 427-32.(レベル 2)
8. Schrier R, et al. J Am Soc Nephrol 2002 ; 13 : 1733-9.(レベル 2)
9. Kanno Y, et al. QJM 1996 ; 89 : 65-70.(レベル 4)
10. Nutahara K, et al. Nephron Clin Pract 2005 ; 99 : c18-23.(レベル 2)
11. Mitobe M, et al. Clin Exp Nephrol 2010 ; 14 : 573-7.(レベル 4)
12. Zeltner R, et al. Nephrol Dial Transplant 2008 ; 23 : 573-9.(レベル 2)
13. Ecder T, et al. Am J Nephrol 2001 ; 21 : 98-103.(レベル 3)

CQ 2

ADPKD に対する脳動脈瘤スクリーニングは推奨されるか？

推奨グレード B ADPKD では脳動脈瘤の罹病率が高く、破裂の危険性も高いため、脳動脈瘤のスクリーニングを推奨する。

背景・目的

ADPKD の腎外病変として脳動脈瘤があげられ、生命予後に影響を与えることは知られている。ここではADPKDの脳動脈瘤のスクリーニングは生命予後を改善するのか検討した。

解説

ADPKD において脳動脈瘤の罹病率は高く、その破裂の危険性も高いことから、スクリーニングにて脳動脈瘤を発見し、必要に応じて治療を行うことで生命予後を改善する。頭部MRA(磁気共鳴血管造影)で脳動脈瘤がない場合でも3～5年ごとのスクリーニングを推奨する。

しており、多数の研究発表がなされてきた。ADPKD において、脳動脈瘤による死亡率は4～7%であり、脳動脈瘤が破裂した場合の3カ月以内の死亡率は46%、半年以内での死亡率は55%であるとされ、脳動脈瘤は生命予後に大きく影響する^{1,2)}。2011年に68件の研究をまとめたメタ解析が報告された³⁾。それによると、全体の未破裂動脈瘤の罹病率は約3.2%(95%CI: 1.9-5.2)であるのに対し、ADPKDでは6.9%(95%CI: 3.5-14)と有意に高い。ADPKDのなかでも特に脳動脈瘤やくも膜下出血の家族歴がある場合の罹病率は、家族歴がない場合に比較し有意に高くなっている^{1,2,4,5)}。2003年の53件の研究をまとめたメタ解析では⁶⁾、脳動脈瘤をもつADPKDの40%は脳動脈瘤やくも膜下出血の家族歴を認め、くも膜下出血を起こした患者の43%は死亡している。

1. ADPKDにおける脳動脈瘤破裂の生命予後

脳動脈瘤はADPKDの腎外病変として広く知られ

2. 未破裂動脈瘤の疫学と破裂のリスク

ADPKD においてスクリーニングで未破裂動脈瘤

が発見された年齢は 35～45 歳であり、一般の 55～60 歳より有意に若い¹⁾。また動脈瘤が破裂した年齢の平均は 39.5 歳(15～69 歳)であり、その 9%が 21 歳以下であったことから、ADPKD においては若年から脳動脈瘤破裂の危険がある¹⁾。

脳動脈瘤は 50%の症例で腎機能が正常のときに、29%の症例で血圧が正常範囲であるにもかかわらず破裂していると報告されており¹⁾、性別・透析の有無・肝嚢胞の存在などは有意な相関は示さない⁶⁾。このことから、腎機能などから動脈瘤の破裂を予測することは困難である。

ADPKD で見つかる未破裂動脈瘤の大きさは 90%以上が 10 mm 以下である^{4,5)}。脳動脈瘤の出血の危険性を大きさで予測すると 10 mm 以下で、家族歴のない動脈瘤が破裂する頻度は 0.05%/年と少ないが、家族歴がある場合は 0.5%/年と頻度が増す⁷⁾。動脈瘤の破裂は 5 mm 未満で 19%、5～9 mm で 33%、10～24 mm で 26%、25 mm 以上で 22%みられ、サイズの小さな動脈瘤でも破裂の危険はある²⁾。

文献検索

Pub Med(キーワード: polycystic kidney, aneurysms, berry, intracranial, subarachnoid hemorrhage or saccular, brain)で 1987 年 1 月～2011 年 7 月の期間で検索した。

それ以降は、必要に応じて重要な文献を採用した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Chauveau D, et al. *Kidney Int* 1994 ; 45 : 1140-6.(レベル 4)
2. Schievink WI, et al. *J Am Soc Nephrol* 1992 ; 3 : 88-95.(レベル 4)
3. Vlak MH, et al. *Lancet Neurol* 2011 ; 10 : 626-36.(レベル 4)
4. Irazabal MV, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1274-85.(レベル 4)
5. Xu HW, et al. *Stroke* 2011 ; 42 : 204-6.(レベル 4)
6. Gieteling EW, et al. *J Neurol* 2006 ; 250 : 418-23.(レベル 4)
7. Wiebers DO, et al. *Lancet* 2003 ; 362 : 103-10.(レベル 4)

CQ 3

ニューキノロン系抗菌薬は ADPKD の嚢胞感染治療に推奨されるか？

推奨グレード C1 ニューキノロン系抗菌薬は ADPKD の嚢胞感染治療に有効である可能性があり、推奨する。

背景・目的

ADPKD において、嚢胞感染症はしばしば発生する重篤な合併症である。実際に 30～50%の ADPKD が嚢胞感染症を経験し¹⁾、ADPKD 全体の入院のうち 11%を占めると報告がある²⁾。閉鎖腔である嚢胞内での感染のため、難治化し再発を繰り返すことがある。それゆえ、抗菌薬治療は重要である。

解説

嚢胞感染は、血行性あるいは尿路からの逆行性に生じると考えられ、起因菌としては大部分が腸管内

由来の細菌で、なかでもグラム陰性桿菌が多い。ときに B 群連鎖球菌、腸球菌などグラム陽性球菌がある³⁾。適切な抗菌薬治療を行うためには起因菌の検出が重要である。グラム陰性桿菌を広くカバーし、脂溶性で嚢胞透過性良好なニューキノロン系抗菌薬は、嚢胞感染症の治療に推奨される。しかし、実際の治療成績に関する報告は少なく、嚢胞感染症の治療として、ニューキノロン系抗菌薬と他剤を比較検討した RCT やコホート研究は今までに報告がない。

1. 水溶性抗菌薬

腎嚢胞感染症を有する ADPKD(15 例)に対して、水溶性抗菌薬(アンピシリン+アミノグリコシド系

抗菌薬)で治療を行ったところ、1例でしか改善せず、脂溶性抗菌薬(クロラムフェニコール+ST合剤)への変更で83%が治癒した⁴⁾。βラクタム系抗菌薬やアミノグリコシド系抗菌薬は、水溶性抗菌薬で嚢胞内への透過性が悪く、嚢胞内薬物濃度が十分に高くないため、嚢胞感染症治療で効果が得られないと考えられた⁵⁾。

2. 脂溶性抗菌薬

一方、脂溶性の抗菌薬の良好な嚢胞内への透過性が報告されている。10例のADPKDで腎嚢胞液の抗菌薬濃度を測定したところ、水溶性抗菌薬であるアンピシリン、セフォタキシム、アミノグリコシドは嚢胞液濃度が低かったが、脂溶性抗菌薬のクリンダマイシン、メトロニダゾール、ST合剤は、嚢胞液濃度が良好であった⁶⁾。クリンダマイシンの腎嚢胞液濃度は良好で、ゲンタマイシンは不良であった⁷⁾。ST合剤を投与された8例のADPKD、85個の腎嚢胞液分析では、ST合剤の嚢胞液濃度は良好であった⁸⁾。シプロフロキサシン投与を受けた7例の患者の70個の嚢胞から採取された腎嚢胞液では、シプロフロキサシン濃度が良好であった⁹⁾。肝嚢胞についての研究は少なく、シプロフロキサシンは肝嚢胞の透過性が良好であるのに対して、クロラムフェニコールは透過性が良好ではなかった¹⁰⁾。これらの抗菌薬の嚢胞内への透過性の研究の多くは、臨床的に嚢胞感染が起きていない患者で行われたものである^{a)}。

3. ニューキノロン系抗菌薬

ニューキノロン系抗菌薬の実際の嚢胞感染症治療に関する報告も少ない。長期間にわたりほかの抗菌薬で治療を受けていた腎嚢胞感染の1例が、シプロフロキサシンに変更したところ1週間で治癒した¹¹⁾。B群溶連菌による腎嚢胞感染症患者在、レボフロキサシンとアンピシリンを投与され、嚢胞ドレナージを受けて軽快した。レボフロキサシンの嚢胞液濃度はアンピシリンよりも良好であった¹²⁾。33例(41エピソード)の嚢胞感染症の報告では、初期治癒率は、βラクタム系抗菌薬単剤では33%であるが、ニューキノロン系抗菌薬単剤では66%であり、

ニューキノロン系抗菌薬のほうが初期治癒率が良好であった²⁾。

4. 感染症治療の実際

感染症治療は、個々の症例や施設による薬剤耐性の違いがみられ、一概にはいえない困難さがある。嚢胞感染の起因菌のなかにニューキノロン系抗菌薬に耐性がみられることがあり、逆に嚢胞感染症の治療に水溶性のβラクタム系抗菌薬でも有効な場合もみられる。したがって、ニューキノロン系抗菌薬耐性菌が多くみられる施設や、以前にニューキノロン系抗菌薬耐性菌が検出された患者では、嚢胞感染症であっても、ニューキノロン系抗菌薬以外の抗菌薬を選択することも考慮すべきである。嚢胞感染症の治療は、ほかの感染症と同様に可能な限り起因菌を検出し、起因菌の薬剤感受性を調べるのが重要である。そのためには、抗菌薬投与前に少なくとも血液培養検査を行う。尿が出ている場合には、尿培養検査を行う。抗菌薬抵抗性嚢胞感染で、必要があれば、嚢胞穿刺ドレナージ術を行い、嚢胞液の培養検査を行う。起因菌が判明したら、それに応じた抗生剤を選択すべきである。しかし、もし水溶性抗菌薬を選択する場合には、嚢胞内への透過性が不良であることを十分に考慮し、投与方法や投与量を調整する必要がある。また、複数の抗菌薬を併用投与すると治療効果が増すことがある²⁾。

文献検索

PubMed(キーワード: polycystic kidney, cyst infection, infected cyst)で、1980年1月1日~2011年7月の期間で行った。

参考にした二次資料

- a. Elzinga LW, et al. Miscellaneous renal and systemic complications of autosomal dominant polycystic kidney disease including infection. In: Watson ML, Torres VE (eds) Polycystic Kidney Disease. Oxford Medical Publications. 1996; 483-99.

参考文献

1. Alam A, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 1154-5.(レベル6)

2. Sallée M, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4 : 1183-9.(レベル 5)
3. Suwabe T, et al. Nephron Clin Pract 2009; 112 : C157-63.(レベル 5)
4. Schwab SJ, et al. Am J Med 1987; 82 : 714-8.(レベル 5)
5. Muther RS, et al. Kidney Int 1981; 20 : 519-22.(レベル 5)
6. Bennet WM, et al. Am J Kid Dis 1985; 6 : 400-4.(レベル 5)
7. Schwab SJ, et al. Am J Kid Dis 1983; 3 : 63-6.(レベル 5)
8. Elzinga LW, et al. Kidney Int 1987; 32 : 884-8.(レベル 5)
9. Elzinga LW, et al. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32 : 844-7.(レベル 5)
10. Telenti A, et al. Mayo Clin Proc 1990; 65 : 933-42.(レベル 5)
11. Rossi SJ, et al. Annals Pharmacother 1993; 27 : 38-9.(レベル 5)
12. Hiyama L, et al. Am J Kidney Dis 2006; 47 : E9-13.(レベル 5)

CQ 4

腎容積ならびにその増大速度は ADPKD の腎機能予後を反映するか？

- 腎容積ならびにその増大速度は ADPKD の腎機能予後を反映する。

背景・目的

ADPKD では腎機能の低下は 40 歳代以降に始まり、それまでは正常に維持されることが多い。それに対して腎嚢胞は若年から少しずつ大きくなり続けるため、腎嚢胞が相当の大きさまで腫大しないと腎機能に反映されず、腎機能が低下しないのではないかという仮説がある。したがって疾患の進行度を評価する方法として、腎疾患に一般的に用いられる血清 Cr や GFR ではなく、腎容積や嚢胞容量の評価が注目されている¹⁾。ここでは、腎容積ならびにその増大速度が ADPKD の腎機能予後を反映するかを解説する。

解説

腎容積、嚢胞容量ならびにその増大速度と腎機能予後との関係はいまだに不明な点も多いが、巨大な腎臓や急速な容積の増大を認める症例では腎機能障害が進行することが示されている。現在わが国において ADPKD の腎容積測定は通常行われていないが、進行度や腎機能予後判定の一つの指標となる可能性がある。したがって、CT や MRI はその頻度について一定の見解はないが、1,000 mL 以下と考えられれば 2~5 年に 1 回、それ以上であれば 1~2 年に 1 回というのが妥当であろうと考える。

1. 腎機能の低下

ADPKD では、多数~無数の嚢胞により腎腫大が顕著になるまで腎機能はネフロンの代償のために正常である。40 歳頃から GFR が低下し始め、その低下速度中央値は年間 2.4 ± 2.8 mL/分/ 1.73 m²²⁾、 2.8 mL/分/ 1.73 m²³⁾、 4.33 ± 8.07 mL/分¹⁾と報告されている。その腎機能低下の速さに影響する危険因子として、①男性²⁾、②年齢²⁾、③高血圧^{4,5)}、④糸球体過剰濾過⁶⁾、⑤遺伝因子(*PKD1* と *PKD2*)、⑥左心肥大、⑦蛋白尿²⁾などととともに、⑧腎臓のサイズおよび腫大進行の速度^{1,7)}があげられている。したがって、腎臓の大きな患者、腎臓腫大速度の速い患者は、腎機能の早期の低下をきたす可能性が高いと考えられる。

2. 腎容積および腎嚢胞容量

2002 年に報告された ADPKD 非透析成人 229 症例の集計²⁾では、腎容積は年間 46 ± 55 mL 増大すると報告された。少数例ではあるがわが国のデータでも腎容積が年間中央値で 53.9 mL 増大したと報告されている³⁾。より大規模な米国の CRISP 研究の一環として行われた集計¹⁾では、15~46 歳の尿毒症のない 232 例に MRI による腎容積の測定が行われ、年間 63.4 ± 69.8 mL 増大すると報告された。若干の違いはあるがいずれもほぼ一定している。平均嚢胞容積増大率は年間 6.9~23.9%⁴⁾、6 カ月の短期間で $5.45 \pm 14.28\%$ ⁸⁾と報告されている。

3. 腎機能と腎容積の関係

しかし腎機能の低下も腎容積の増大も個体差があり、いつ腎機能が低下し、いつ腎容積が急激に増大するかを予測することは困難である。腎機能と腎容積の関連を示した報告の多くは医療施設受診可能な成人を対象としており^{1~3,7~10)}、疾患がある程度進行した後のある特定の一時期のみ注目した結果を導き出している可能性は否定できない。したがって、最近ではADPKDにおける小児期が注目され、さまざまな報告がある。正常腎機能小児ADPKD 180例(4~18歳)を対象とした報告では、腎機能正常にもかかわらず糸球体過剰濾過を示す群(+19.3±10.8 cm³/年)では正常群(-4.3±7.7 cm³/年)と比べて有意に腎容積増大速度が速く(p=0.008)、有意に腎機能の低下が速い(-5.0±0.8 mL/分/1.73 m²/年 vs. +1.0±0.4 mL/分/1.73 m²/年, p<0.001)⁶⁾。また小児期から高血圧を示す群では正常血圧群と比べて嚢胞容量の増大が速いことも報告されている^{4,5,11)}。これらの結果より、一部のADPKDでは小児期より嚢胞の増大に伴い腎障害が進行していることが示唆される。こういった症例での小児期の腎容積、嚢胞容量ならびにその増大速度が疾患進行の指標となるかはまだ結論が得られておらず、今後の検討が待たれる。

■ 文献検索

PubMed(キーワード: ADPKD, volume, real, kid-

ney)で、1985年8月~2011年7月の期間で検索した。

それ以降は、必要に応じて、重要な文献を採用した。論文3は本邦の症例を対象とした数少ない論文の1つであり採用した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. Grantham JJ, et al. N Engl J Med 2006 ; 354 : 2122-30.(レベル4)
2. Fick-Brosnahan GM, et al. Am J Kidney Dis 2002 ; 39 : 1127-34.(レベル4)
3. Tokiwa S, et al. Clin Exp Nephrol 2011 ; 15 : 539-45.(レベル4)
4. Cadnapaphornchai MA, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 369-76.(レベル4)
5. Cadnapaphornchai MA, et al. Kidney Int 2008 ; 74 : 1192-6.(レベル4)
6. Helal I, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 2439-43.(レベル4)
7. Chapman AB, et al. Kidney Int 2003 ; 64 : 1035-45.(レベル4)
8. Kistler AD, et al. Kidney Int 2009 ; 75 : 235-41.(レベル4)
9. Grantham JJ, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 5 : 889-96.(レベル4)
10. Meijer E, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 5 : 1091-8.(レベル4)
11. Seeman T, et al. Blood Press Monit 2003 ; 8 : 107-10.(レベル4)

13

RPGN (急速進行性糸球体腎炎症候群)

RPGN と CKD

1. RPGN の定義と診断

RPGN (rapidly progressive glomerulonephritis) は、世界保健機構 (WHO) により「急性あるいは潜在性に発症する血尿、蛋白尿、貧血と急速に進行する腎不全をきたす症候群」と定義される^{a)}。わが国では、腎炎を示す尿所見を伴い数週から数カ月の経過で急速に腎不全が進行する症候群と定義される^{b)} (表1)。このように、RPGN は広義には、臨床的に腎炎の尿所見を認め、亜急性の腎機能悪化をきたすさまざまな腎疾患を含む。狭義には、病理学的に(壊死性)半月体形成性糸球体腎炎によって生ずる症候群をいう。

RPGN の診断は、臨床経過、臨床症候および血液・尿検査所見によりなされ、病理所見を必要としない。RPGN は初期治療が遅れると著しく予後不良となるため、「早期発見のための RPGN 診断指針」を参考に早期診断を目指す(表2)。

2. RPGN と CKD の鑑別

RPGN と CKD の臨床的相違点は経過における腎機能悪化スピードのみであり、たとえ腎炎尿と腎機能低下を認めたとしても、一度の診療機会でも CKD と RPGN を区別することはできない。したがって、腎炎所見を認めたとき、血清 Cr 濃度が高値の場合はもちろん、基準値以内であっても CKD のほかに必ず RPGN の可能性も想起し、慎重に経過観察するとともに、原疾患の検索を開始することが重要である。ただし二度の診断機会でも血清 Cr 濃度の上昇がわずかであっても、実際の腎機能悪化は見かけよりも大きいことがある。特に血清 Cr 濃度が基準値上限前後のときは腎機能低下に気づきにくく、早期の

表1 急速進行性糸球体腎炎症候群確定診断指針

- 1) 数週から数カ月の経過で急速に腎不全が進行する。
(病歴の聴取、過去の検診、その他の腎機能データを確認する)
- 2) 血尿 (多くは顕微鏡的血尿、まれに肉眼的血尿)、蛋白尿、円柱尿などの腎炎性尿所見を認める。
- 3) 過去の検査歴などが無い場合や来院時無尿状態で尿所見が得られない場合は臨床症候や腎臓超音波検査、CT などにより、腎のサイズ、腎皮質の厚さ、皮髄境界、尿路閉塞などのチェックにより、慢性腎不全との鑑別も含めて、総合的に判断する。

表2 急速進行性糸球体腎炎早期発見のための RPGN 診断指針

- 1) 尿所見異常 (主として血尿や蛋白尿、円柱尿)
 - 2) $eGFR < 60 \text{ mL/分/1.73 m}^2$
 - 3) CRP 高値や赤沈促進
- 上記1)~3)を認める場合、「RPGN の疑い」として、腎専門病院への受診を勧める。
- ただし、腎臓超音波検査を実施可能な施設では、腎皮質の萎縮がないことを確認する。なお、急性感染症の合併、慢性腎炎に伴う緩徐な腎機能障害が疑われる場合には、1~2週間以内に血清クレアチニンを再検し、eGFRを再計算する。

注1: 近年、健診などによる無症候性検尿異常を契機に見られる症例が増加している。

最近出現した検尿異常については、腎機能が正常であっても RPGN の可能性を念頭に置く必要がある。

注2: eGFR の計算は、わが国の eGFR 式を用いる。

RPGN を見逃しやすい。また、腎機能低下の比較的緩徐な RPGN は CKD と区別しにくいこともあるため注意する。

3. RPGN と CKD の関係

RPGN の治療によりその原因疾患が寛解状態となると、以後 CKD として診療される症例も多い。その際は本ガイドラインに準じた多角的な治療を行うと同時に、RPGN ないしその原因疾患の再燃、RPGN の治療薬(副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制

薬など)の副作用に十分留意する。一方、CKDの原因が腎炎の場合、その増悪により RPGN に進展することがある。したがって、CKD 患者において、腎機能と腎炎所見の悪化を認める場合は、RPGN への進展もしくはその合併を念頭に置く必要がある。一般に、画像上の腎臓サイズの縮小は CKD の存在を示唆するが、RPGN 合併を否定するものではない。逆に、腎機能低下が高度で、画像上の腎臓サイズの縮小がなければ RPGN への進展もしくはその合併を

疑う。

■ 参考にした二次資料

- a. Churg J, Bernstein J, Glassock RJ(eds). Classification of glomerular disease. In: Renal disease. Classification and atlas of glomerular diseases. 2nd ed., Igaku-Shoin : New York, Tokyo, 1995.
- b. 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 急速進行性糸球体腎炎症候群の診療指針 第2版. 日腎会誌 2011 ; 53 : 509-55.

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

CQ 1

急速進行性糸球体腎炎の初期治療として副腎皮質ステロイド薬は推奨されるか？

推奨グレード A ANCA 陽性 RPGN に対する初期治療として、中等量以上の経口または静注副腎皮質ステロイド薬を推奨する。

推奨グレード B ANCA 陽性 RPGN の重症度が高く早期の効果を得たい場合に、経口副腎皮質ステロイド薬とステロイドパルス療法の併用を推奨する。

推奨グレード B 抗 GBM 抗体型 RPGN に対するステロイドパルス療法または大量の経口副腎皮質ステロイド薬療法は、他の免疫抑制療法や血漿交換と組み合わせることにより、腎機能予後および生命予後を改善する可能性があり推奨する。

背景・目的

RPGN に対する初期治療としての副腎皮質ステロイド薬の適応と推奨度を、RPGN の経過を示す代表的な疾患である ANCA 関連糸球体腎炎と抗 GBM 抗体型糸球体腎炎について提示する。免疫複合体型 RPGN など、その他の疾患による RPGN では、それぞれの疾患の治療指針に従う。ANCA 陰性の pauci-immune 型 RPGN の病像は不明のままであり、治療の有効性に関して両者を比較した報告も見当たらない。したがって、治療は ANCA 陽性 RPGN に準ずる。

解説

1. ANCA 陽性 RPGN

ANCA 関連糸球体腎炎による RPGN において、副腎皮質ステロイド薬を含む初期治療を考慮すべきは、

- ①発症からの期間が比較的短く、腎生検上急性所見が主体で、治療効果が期待できる症例
- ②感染症で説明できない急性炎症所見や全身の血管炎症状が合併している症例
- ③感染症が否定されるか、コントロールされている症例
- ④以上、および年齢、骨合併症などを考慮し、副腎皮質ステロイド薬使用によるメリットがデメリットを上回ると予想される症例

である。

これまで、ANCA 関連糸球体腎炎による RPGN を対象とし、副腎皮質ステロイド薬使用群と非使用群を直接比較した RCT は見当たらない。しかしながら、ANCA 関連血管炎を含む血管炎において、ステロイド薬の有効性が認識され、古くから初期治療として使用されてきた。血管炎に対する副腎皮質ステロイド薬の有効性を指摘したのは 1967 年 Frohnert らの報告に遡る¹⁾。彼らは、結節性動脈周囲炎 150 例について無治療群と副腎皮質ステロイド薬使用群を比較し、生存率、腎機能、尿所見いずれも後者がより良好であることを示した。RPGN を対象としたものとしては、1979 年 Bolton らの報告がある²⁾。彼らは、pauci-immune 型、抗 GBM 抗体型、免疫複合体沈着型を含む 9 例の RPGN にステロイドパルス療法と経口副腎皮質ステロイド薬の投与を行い、6 例で腎機能の改善を認めた。1982 年 Couser は、この報告を含む 58 例の RPGN 症例（うち 38 例が特発性 RPGN）を検討、副腎皮質ステロイド薬により 45 例（78%）で腎機能の改善を認めている³⁾。対照研究としては、1996 年 Nachman らが、ANCA 関連糸球体腎炎を対象に、副腎皮質ステロイド薬単独とシクロホスファミド併用の非 RCT の成績を報告している。結果は、併用群のほうで腎機能予後は良かったが、副腎皮質ステロイド薬単独でも 50% 以上で効果を認めた⁴⁾。わが国では、厚生労働省の RPGN 分科会アンケート調査があり、副腎皮質ステロイド薬を含む治療により 24 カ月の時点で 70% 以上の腎生存率を観察している。

以上のように、直接の比較試験はないものの、RPGNの多くは未治療では腎生存を期待できないことから、ANCA関連糸球体腎炎に対する副腎皮質ステロイド薬療法の有効性は疑いない。実際、近年RPGNを多く含むANCA関連血管炎に関する多数のRCTが行われているが、寛解導入療法として、すべての報告で副腎皮質ステロイド薬が、また、ほとんどでシクロホスファミドが併用されており^{5,6,a)}、ANCA関連血管炎やpauci-immune型半月体形成性腎炎を対象とした海外のガイドラインでも、副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミドの併用を推奨している^{b~e)}。一方、わが国の診療指針(RPGNの治療アルゴリズムを含む)では、年齢と透析の有無による治療法の選択基準が示されている^{f,g)}。すなわち、高齢者(70歳以上)や透析患者では、感染症のリスクが高くなるため、まず副腎皮質ステロイド薬単独で開始するとしている^{f,g)}。経口副腎皮質ステロイド薬の減量法について決まったプロトコルはないが、通常、初期量を2~4週間使用後、3~6カ月以上かけて10~15 mg/日未満まで漸減し、寛解が得られれば維持量とすることが多い。わが国では、初期治療開始後8週間以内にプレドニゾロンを20 mg/日未満へ減量するよう推奨している^{f)}。

副腎皮質ステロイド薬の経口薬と静注パルス療法の比較について、RPGNや血管炎を対象としたRCTはない。関連した報告として、Aduらは(メチル)プレドニゾロンとシクロホスファミドの点滴パルス療法と経口投与群を比較し、同等の効果を認めている⁶⁾。Boltonらは、pauci-immune型RPGNおよび血管炎症例において、プレドニゾロン単独経口治療(5例)では改善率40%で透析離脱例はなかったが、メチルプレドニゾロンによるステロイドパルス療法群(25例)では80%で改善、74%が透析を離脱したと報告している⁷⁾。しかしながら、わが国のRPGNに関するアンケート調査では、ステロイドパルス療法の優位性は認められていない。このように長期効果については不明であるものの、一般に、ステロイドパルス療法は経口薬に比べて短期間で強い免疫抑制効果および抗炎症効果が期待できることから、肺出血などの全身血管炎症状を伴う重症度の高い症例、急速な腎機能悪化のみられるRPGN患者ではステ

ロイドパルス療法を考慮してよいと思われる。通常3日連続でメチルプレドニゾロン500~1,000 mgを1時間以上かけて点滴静注する。

治療開始にあたっては治療反応性ないし腎機能予後の予測も重要である。通常、治療開始時の腎機能が悪いほど治療成績は不良である⁸⁾。また、腎生検上半月体の割合が高い場合、慢性変化(線維性半月体、糸球体硬化、間質線維化)が主体の場合、腎細動脈硬化の強い場合は治療効果が悪い^{5,8,9)}。したがって、緩徐に高度腎不全に至った症例(特に透析導入後)は経過が急速なものより治療抵抗性のことが多くなる。しかしながら、いったん透析導入になっても治療により離脱できる例もあり、GFR 10 mL/分未満でも副腎皮質ステロイド薬を含む免疫抑制療法により57%で改善がみられたとの報告もある⁵⁾。このように、進行したANCA関連糸球体腎炎であっても一部では効果も期待できること、逆に、治療中の死因の約半数が感染症であることなどを考慮し、慎重に副腎皮質ステロイド薬の適応を判断する。特に、感染症のリスクの高い高齢者、透析依存患者、重篤な基礎疾患の保有者、感染症を保有している患者(B型肝炎、結核など)では慎重になるべきであり、最終的には、個々の症例ごとに治療のリスクとベネフィットを総合的に評価する。

2. 抗GBM抗体型RPGN

腎予後への治療効果の期待できる症例、あるいは生命予後の不良な肺出血合併例(Goodpasture症候群)では、大量副腎皮質ステロイド薬療法を含む強力な免疫抑制療法を考慮する。

抗GBM型RPGNの腎機能予後はRPGNのなかでも最も悪く、1963年のBenoitらの報告では、無治療の場合の腎機能予後は2%、生命予後は4%であった^{h)}。それ以後、副腎皮質ステロイド薬、血漿交換療法を含む免疫抑制療法が行われるようになり、腎機能予後は13~31%、生命予後も42~84%と大幅に改善がみられるが、今なお不良であることに変わりはないⁱ⁾。副腎皮質ステロイド薬の有効性に関して、副腎皮質ステロイド薬治療群を無治療群と直接比較したRCTはない。しかし、抗GBM抗体型糸球体腎炎を対象とした観察研究や血漿交換療法の有効性を

検証する RCT において、初期治療として大量の経口副腎皮質ステロイド薬療法およびステロイドパルス療法を含む免疫抑制療法が行われており^{3,4)}、最近発表された海外のガイドラインにおいても、免疫抑制療法の必要な症例に対して、初期治療として大量副腎皮質ステロイド薬療法、シクロホスファミド、血漿交換療法の併用が推奨されている^{e)}。わが国における実態調査でもこれらが標準治療となっているⁱ⁾。抗 GBM 抗体型糸球体腎炎は活動性が高いため、病勢をコントロールするには、強い抗炎症治療（副腎皮質ステロイド薬）と同時に病因である抗 GBM 抗体の除去（血漿交換）および抗体産生の抑制（免疫抑制療法）を可及的速やかに行う必要がある。しかしながら、腎炎に対しては、治療開始時の血清 Cr 濃度 5.7 mg/dL 以上、ないし透析を要する場合、さらに腎生検で半月体が全糸球体にみられる重症の腎障害がある場合は、腎機能の回復は期待できないことが示されている¹⁰⁾。したがって、肺出血を伴わない腎症単独型で腎不全が高度の場合は強力な治療は推奨されない。一方、肺出血を合併する Goodpasture 症候群では生命予後改善のために、強力な免疫抑制療法が求められる。

副腎皮質ステロイド薬治療に関し、経口副腎皮質ステロイド薬とステロイドパルス療法を直接比較した RCT はない。しかし、血漿交換療法の有効性などを検証する多くの RCT において、初期の副腎皮質ステロイド薬として大量経口副腎皮質ステロイド薬または静注パルス療法が選択されている^{10,11)}。前述のように、活動性の高い抗 GBM 抗体型糸球体腎炎では、予後改善のためには強力かつ速やかな炎症と抗体産生の抑制が必要であり、特に肺出血を合併する Goodpasture 症候群では積極的にステロイドパルス療法を考慮する。

■ 検索式

PubMed(キーワード: crescentic glomerulonephritis, rapidly progressive glomerulonephritis, ANCA, antineutrophil cytoplasmic, RPGN, anti-GBM, microscopic polyangiitis, Wegener および steroid, prednisolone, immunosuppressive, cyclophosphamide, apheresis, plasma exchange, manage-

ment, therapy, treatment) で、1966 年～2011 年 7 月の期間で検索した。なお、上記に加え、2012 年に発行された重要な二次資料(e)を採用した。

■ 参考にした二次資料

- a. Walters GD, Willis NS, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. A systematic review. *BMC Nephrology* 2010 ; 11 : 12.
- b. Lapraik C, Watts R, Bacon P, Carruthers D, et al. BSR and BHRP guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology* 2007 ; 46 : 1615-6.
- c. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 310-7.
- d. Menahem S, Hiremagalur B, Mudge D, Toussaint N, Walters G. The CARI guidelines. Induction and maintenance therapy in ANCA-associated systemic vasculitis. *Caring for Australians with Renal Impairment(CARI)*. *Nephrology* 2008 ; 13 (Suppl 2) : S24-36.
- e. KIDIGO Clinical Practice Guideline. Anti-glomerular basement membrane antibody glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012 ; (Suppl 2) : 233-42.
- f. 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 急速進行性腎炎症候群の診療指針. *日腎会誌* 2011 ; 53 : 509-55.
- g. 尾崎承一, 横野博史, 松尾清一(編). ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン. 厚生労働省難治性疾患克服事業, 2011.
- h. Benoit FL, Rulon DB, Theil GB, Doolan PD, Watten RH. Goodpasture's syndrome : A clinicopathologic entity. *Am J Med* 1963 ; 58 : 424-44.
- i. Hirayama K, Yamagata K, Kobayashi M, et al. Anti-glomerular basement membrane antibody disease in Japan : part of the nationwide rapidly progressive glomerulonephritis survey in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2008 ; 12 : 339-47.
- j. Anti-glomerular basement membrane antibody glomerulonephritis in KIDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012 ; 2(suppl) : 240-2.

■ 参考文献

1. Frohnert PP, et al. *Am J Med* 1967 ; 43 : 8-14.(レベル 5)
2. Bolton WK, et al. *Am J Med* 1979 ; 66 : 495-502.(レベル 5)
3. Couser WG. *Am J Nephrol* 1982 ; 2 : 57-69.(レベル 5)
4. Nachman PH, et al. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 33-9.(レベル 3)
5. Hogan SL, et al. *Ann Intern Med* 2005 ; 143 : 621-31.(レベル 4)
6. Adu D, et al. *QJM* 1997 ; 90 : 401-9.(レベル 2)
7. Bolton WK, et al. *Am J Nephrol* 1989 ; 9 : 368-75.(レベル 4)
8. Hogan SL, et al. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 23-32.(レベル 4)
9. de Lind van Wijngaarden RA, et al. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2264-74.(レベル 4)
10. Levy JB, et al. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 1033-42.(レベル 4)
11. Johnson JP, et al. *Medicine(Baltimore)* 1985 ; 64 : 219-27.(レベル 2)

CQ 2 RPGN に免疫抑制薬は推奨されるか？

推奨グレード A ANCA 陽性 RPGN の進行を抑制するため、免疫抑制薬を推奨する。

推奨グレード B 抗 GBM 抗体型 RPGN の腎機能および生命予後改善に有効である可能性があるため、経口副腎皮質ステロイド薬のみでは効果が不十分、ないしは副腎皮質ステロイド薬投与量の漸減困難な症例では、免疫抑制薬を推奨する。

背景・目的

RPGN の原因疾患として、ANCA 関連血管炎 (AAV) は頻度が高く、臨床的に重要である。欧米においては、granulomatosis with polyangiitis (GPA) / Wegener 肉芽腫症を中心として、AAV の寛解導入および寛解維持療法における免疫抑制薬の有効性と安全性に関する前向き臨床試験が行われてきた。ここでは、RPGN の寛解導入および維持療法における免疫抑制薬のエビデンスについて解説する。

解説

1. 寛解導入療法における免疫抑制薬

1) 病型による免疫抑制薬の使用について

(1) ANCA 陽性 RPGN

世界的には、特に European Vasculitis Study Group が実施した複数の臨床試験結果に基づいた EULAR recommendation^{a)} や BSR/BHPR ガイドライン^{b)}、KDIGO ガイドライン^{c)} が提案されている。RPGN の寛解導入療法として、経口副腎皮質ステロイド薬に加えて経口シクロホスファミド (CY) (2 mg/kg/日) または経静脈的 CY パルス療法 (IVCY) (15 mg/kg を 2~3 週ごと) の併用が推奨されている。

一方、わが国においては、2003 年以降の RPGN 症例の初期治療法の解析結果¹⁾ から示された ANCA 陽性 RPGN の治療指針^{d)}、ならびに MPO-ANCA 関連血管炎に関する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向き臨床研究の結果²⁾ がある。基本的には、治療開始時の臨床学的重症度 (グレード)、年齢、透析施行の有無により、4 群に分類して治療法が示されている。そのなかで、副腎皮質ステロイド薬単独治療で疾患活動性が持続する場合や、

70 歳未満で重症度の高い患者では経口 CY (25~50 mg/日) または IVCY (250~750 mg を月に 1 回点滴静注する) を考慮する^{d)}。

ANCA と抗 GBM 抗体が同時陽性である RPGN では、抗 GBM-RPGN と同様に腎機能予後が不良である¹⁾。そのため、免疫抑制薬を含む治療に関しては、基本的には以下の抗 GBM 抗体型の治療法に準じる。

(2) 抗 GBM 抗体型 RPGN

抗 GBM 抗体型 RPGN は最も重篤な RPGN の病型とされている。原疾患に対する治療としては、免疫抑制療法 (ステロイドパルス療法 + 免疫抑制薬) と血漿交換療法の併用療法を原則とする^{d)}。このうち、免疫抑制薬に関しては、経口副腎皮質ステロイド薬のみでは効果が不十分ないしは副腎皮質ステロイド薬投与量の漸減困難な症例では免疫抑制薬 (CY 1~2 mg/kg/日) の併用を行う。ただし、腎機能低下例に対しては、投与量の減量ないしは投与を避けることを考慮する。

(3) MPO-ANCA, PR3-ANCA 陰性 pauci-immune 型血管炎

原則的に治療は ANCA 陽性例と同様とされているが、治療反応性、予後などの臨床像の詳細は不明であり、その把握は今後の課題である^{d)}。

(4) 免疫複合体型 RPGN

原発性糸球体腎炎に半月体を伴った RPGN の治療については、それぞれの腎炎の病態に従った治療に準じて行うことが望ましい^{d)}。また、二次性免疫複合体型 RPGN においても腎外症状や年齢などを考慮しながら、組織型に応じたそれぞれの疾患の治療方針に応じて免疫抑制薬を適宜組み合わせ合わせた治療を行うことが望ましい^{d)}。

2) CY 投与量の調整について

(1) 経口 CY

2007 年の BSR/BHPR ガイドライン^{b)}では、寛解導入として経口 CY 2 mg/kg/日を最低3カ月継続することが推奨されているが、好中球減少症を避けるため、年齢 60 歳以上は 25%、75 歳以上は 50%減量すべきである。同ガイドラインは、その後の実施すべき血球検査の頻度や、その結果に応じた CY 投与量の調整についても規定している。

(2) IVCY

経口 CY と同様に、IVCY についても、治療開始時および経過中の白血球数および好中球数に応じた IVCY 投与量の調整が推奨されている^{b)}。

また、IVCY 当日あるいは前日に腎機能を測定し IVCY の用量を調整する。年齢、腎機能による減量方法を表 3 に示す。

2. 寛解維持療法における免疫抑制薬

寛解導入療法により寛解が得られたら、再燃予防のための寛解維持療法を継続する。これまでに免疫抑制薬の再燃予防効果に関する多くの検討が行われてきた。以下に、生物学的製剤を除く、寛解維持療法における各免疫抑制薬のエビデンスを示す。

1) アザチオプリン(AZA)

AAV を対象とした CYCAZAREM 試験において、AZA は CY (1.5 mg/kg/日) と同等の再発予防効果が示された³⁾。EULAR recommendations^{a)} や KDIGO ガイドライン^{c)}では、AZA (2 mg/kg/日) を CY よりも安全で再発予防効果は同等として、維持療法として推奨している。

2) ミゾリビン(MZR)

AZA に加え、わが国における寛解維持療法中の免疫抑制薬として MZR の使用頻度が増加傾向にある。MZR は腎機能低下時の蓄積の問題があり、投与間隔や投与量の調節に血中濃度モニタリングなどを行うことが勧められる⁴⁾。

3) ミコフェノール酸モフェチル(MMF)

2010 年に ANCA 関連血管炎の寛解維持療法における AZA と MMF の RCT (IMPROVE 試験) が欧米から報告されている⁵⁾。本試験では、AZA 群 (開始量 2 mg/kg/日) に比して MMF 群 (開始量 2,000 mg/日)

表 3 年齢と腎機能による IVCY 用量調節

年齢	血清 Cr	
	1.7~3.4 mg/dL	3.4~5.7 mg/dL
60 歳未満	15 mg/kg/回	12.5 mg/kg/回
60 歳以上 70 歳未満	12.5 mg/kg/回	10 mg/kg/回
70 歳以上	10 mg/kg/回	7.5 mg/kg/回

で再燃率が高く、そのハザード比は 1.69 (95% CI : 1.06-2.70, p = 0.03) であった。このため ANCA 関連血管炎における寛解維持療法において、MMF は AZA に比較して有用性が小さいと考えられる。KDIGO ガイドラインでは、AZA の使用できない症例において MMF の使用が推奨されている^{c)}。

4) メトトレキサート (MTX)

経口 MTX (0.3 mg/kg/週あるいは 15 mg/週で開始し、その後週 2.5 mg ずつ増量) は主に GPA を対象とした軽度の腎機能障害 (血清 Cr 1.5 mg/dL 未満) を対象とした RCT において再発予防効果が示されている^{5,6)}。一方、GPA に比して MPA に対する MTX の寛解維持療法のエビデンスは乏しい。また、高度の腎機能障害を有する例 (CCr < 30 mL/分) においては、MTX は使用不可である。KDIGO ガイドラインでは、AZA および MMF の使用できない症例において MTX の使用が推奨されている^{c)}。

最後に、上記に示す治療ガイドラインは RCT を中心としたデータに基づいて作成されているため対象症例は 80 歳未満である。また、欧米で施行された多くの研究では PR3-ANCA 陽性症例、GPA 症例の割合が高い。わが国では疾患比率として GPA よりも MPA が圧倒的に多く、また 80 歳以上の高齢者での発症がまれではないこともあり、これらのガイドラインのわが国の患者への適用については慎重な配慮を要する。

■ 文献検索

PubMed (キーワード : GBM, ANCA, renal vasculitis, immunosuppressive therapy, immunosuppressive treatment, clinical trial, meta-analysis) で、対象期間を 2011 年 7 月までに限定して検索した。それ以降は、必要に応じて重要な文献は採用した。

■ 参考にした二次資料

- Mukhtyar C, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 310-7.
- Lapraik C, et al. BSR and BHRP guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology*(Oxford)2007 ; 46 : 1615-6.
- Pauci-immune focal and segmental necrotizing glomerulonephritis in KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012 ; 2(Suppl) : 233-9.
- 急速進行性腎炎症候群の診療指針 第2版.

-
- Ozaki S, et al. *Mod Rheumatol* 2012 ; 22(3) : 394-404.(レベル4)
- Jayne D, et al. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 36-44.(レベル2)
- Hirayama K, et al. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 57-63.(レベル5)
- Hiemstra TF, et al. *JAMA* 2010 ; 304 : 2381-8.(レベル2)
- Langford CA, et al. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 2666-73.(レベル3)
- Langford CA, et al. *Am J Med* 2003 ; 114 : 463-9.(レベル4)

■ 参考文献

- Koyama A, et al. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; 13 : 633-50.(レベル

CQ 3 RPGN に血漿交換療法は推奨されるか？

推奨グレードC1 重篤な腎障害や肺胞出血などを合併した ANCA 陽性 RPGN では、腎機能および生命予後を改善する可能性があるため、血漿交換療法を推奨する。

推奨グレードB 抗 GBM 抗体型 RPGN では、腎機能および生命予後を改善するため、血漿交換療法を推奨する。

背景・目的

RPGN では、薬物療法に加え、症例に応じて血漿交換療法が行われる。欧米においては、granulomatosis with polyangiitis(GPA)/Wegener 肉芽腫症を中心として、AAV の全身型や重症型における血漿交換療法の有効性と安全性に関する前向き臨床試験が行われてきた。ここでは、ANCA または抗 GBM 抗体型 RPGN の治療における血漿交換療法の有効性および安全性について解説する。

解説

1) ANCA 陽性 RPGN

血漿交換療法は ANCA の積極的除去により、発症早期の AAV に対する治療効果が期待できる治療法である。欧米におけるエビデンスとして、2007 年に Jayne らによる、AAV による腎機能の高度悪化例(血清 Cr>5.8 mg/dL)に対しステロイドパルス療法と血漿交換療法を前向きに比較した検討では、血漿交換療法を施行したほうが治療開始後 1 年までの

腎機能回復の可能性が上昇することが示された¹⁾。また、最近の RCT では、血清 Cr<5.7 mg/dL の腎機能障害を伴う GPA 症例においても、寛解導入療法として血漿交換療法を施行することにより、特に治療開始時の腎機能が血清 Cr>2.85 mg/dL の症例では腎生存率が改善した²⁾。過去 6 試験のシステマティックレビューや 9 試験のメタ解析においても、血漿交換は治療開始後の末期腎不全への進展リスクを減少させることが報告されている^{3,4)}。以上から、欧米では肺胞出血を伴う AAV において血漿交換療法は標準的治療として認識されている。BSR/BHRP ガイドライン^{a)}では、重篤な腎障害(血清 Cr≥5.8 mg/dL)を認める場合は副腎皮質ステロイド薬と CY に加え、血漿交換療法(2 週間以内に 4 L を 7 回)を併用することが示されている。さらに、それ以外の肺胞出血などの重篤な合併症を呈した場合も血漿交換療法の併用が推奨されている。現在、eGFR 50 mL/分および/または肺胞出血を伴う GPA または MPA 症例を対象として、末期腎不全および死亡率をアウトカムとした大規模国際的 RCT が進行中である(PEXIVAS 研究)。

一方、わが国の ANCA 陽性 RPGN では、腎機能高度低下例での検討でも、血漿交換療法追加の腎機能予後、生命予後改善は認められていない⁵⁾。血漿交換療法は、ANCA の早期除去による腎機能悪化の抑制や多臓器病変の発症予防、進行抑制への効果が期待できるとの欧米の報告もある。しかし現在のところ、何らかの理由により副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬の投与不能な症例や治療抵抗例に限られると考えられる。欧米とわが国では血漿分離法が異なっていることもあり、今後の更なる検討が必要である。

2) 抗 GBM 抗体型 RPGN

抗 GBM 抗体型 RPGN あるいは Goodpasture 症候群における治療としては、免疫抑制療法(ステロイドパルス療法+免疫抑制薬)と血漿交換療法との併用療法を原則とする。221 例の後ろ向き観察研究では、血漿交換療法の併用により、腎機能(腎不全に対するハザード比 0.60, $p=0.032$)および生命予後(死亡に対するハザード比 0.31, $p=0.001$)の改善に有効であることが示されている⁶⁾。一方で、血清 Cr 値が 6 mg/dL 以上の症例においては、免疫抑制療法と血漿交換療法の併用療法による腎機能改善症例の割合は、血清 Cr 値がそれ以下の症例と比較して無効例が多いことも知られている。したがって、臨床的に高度の腎機能障害を有する例や乏尿ないし無尿の症例の腎機能予後は不良であり、血漿交換療法を併用しても腎機能の改善は認められないことが多いため、危険を伴う積極的な治療は控えることが望ましい⁷⁾。しかし、このような症例のなかでも発症からの期間が短く、病理組織学的にも線維性半月体や間質の線維化が軽度であれば、腎機能の改善を認める場合もあるため、腎生検を施行して、血漿交換療法を含む免疫抑制療法の適応の是非を確認することが望ましい。

治療方法に関しては、5%アルブミンを置換液と

して 50 mL/kg/回(最大 4 L/回)の血漿交換を連日ないしは隔日で 2 週間、ないしは血清抗 GBM 抗体価が正常化するまで施行する^{b)}。ただし肺出血合併例では 5%アルブミンで置換した後に新鮮凍結血漿 300~400 mL を毎回最後に使用する^{b)}。

3) 免疫複合体型 RPGN

二次性免疫複合体型 RPGN には、全身性エリテマトーデスに合併するループス腎炎や紫斑病性腎炎、クリオグロブリン血症性腎炎などがあげられる。これらの疾患においても免疫抑制療法が中心となる。腎外症状や年齢などを考慮しながら、組織型に応じたそれぞれの疾患の治療方針に基づいて血漿交換療法、クリオフィルトレーションなどの血液浄化療法を適宜組み合わせ治療を行うことが望ましい^{b)}。

文献検索

PubMed(キーワード: GBM, ANCA, renal vasculitis, RPGN, plasma exchange, apheresis)で、対象期間を 2011 年 7 月までに限定して検索した。それ以降は、必要に応じて重要な文献を採用した。

参考にした 2 次資料

- a. Lapraik C, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1615-6.
- b. 急速進行性腎炎症候群の診療指針 第 2 版。

参考文献

1. Jayne DR, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2180-8.(レベル 2)
2. Szpirt WM, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 206-13.(レベル 2)
3. Walters GD, et al. *BMC Nephrol* 2010; 11: 12.(レベル 1)
4. Walsh M, et al. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 566-74.(レベル 1)
5. Yamagata K, et al. *J Clin Apher* 2005; 20: 244-51.(レベル 4)
6. Cui Z, et al. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90: 303-11.(レベル 4)
7. Flores JC, et al. *Lancet* 1986; 1: 5-8.(レベル 5)

CQ 4

RPGNの寛解維持に副腎皮質ステロイド薬療法は推奨されるか？

推奨グレード B 副腎皮質ステロイド薬療法は、RPGNの寛解維持に有効であるため推奨する。

背景・目的

寛解導入療法により寛解が得られたら、再燃予防のための寛解維持療法が継続される。寛解維持療法に際しては、欧米を中心に少量の経口副腎皮質ステロイド薬に免疫抑制薬が併用されてきた。以前は免疫抑制薬としてCYが用いられてきたが、白血球減少、出血性膀胱炎、および悪性腫瘍などの発生が多いことが報告されるようになった。このような背景から、より安全な寛解維持療法として、寛解後にはCYをAZAなどに変更し、低用量の副腎皮質ステロイド薬と併用されるに至った。一方、わが国では近年再燃率の有意な増加を認め、初期治療後の維持療法の重要性が示唆されている。ここでは、RPGNの寛解維持療法における副腎皮質ステロイド薬の有効性およびその用法について解説する。

解説

1) ANCA陽性RPGN

寛解中の経口副腎皮質ステロイド薬はプレドニゾン(PSL)換算で10 mg/日以下にすべきである¹⁾。また治療反応性をみながら、治療開始6~18カ月以降の時点で漸減する。寛解維持療法の期間に関するRCTは現在までないが、多くの臨床試験では12~18カ月継続されている。一方で12カ月以内に寛解維持療法を中止する治療プロトコルでは再燃率が増加することが報告されている²⁾。

2010年には副腎皮質ステロイド薬の継続期間と再燃率に関するメタ解析の結果が報告された³⁾。計13のRCTないしコホート研究のメタ解析において、治療開始から12カ月以内に副腎皮質ステロイド薬を漸減中止した群(n=517, うちMPA 91例17.6%)の再燃率が48%(95% CI: 39-58%)であったのに対し

表4 免疫抑制薬併用時における副腎皮質ステロイド薬の減量法

治療開始からの期間(週)	PSL (mg/kg/日)	体重60 kgの場合(mg/日)
0	1	60
1	0.75	45
2	0.5	30
3	0.4	25
4	0.4	25
6	0.33	20
8	0.25	15
PSL (mg/日)		
12	15	15
16	12.5	12.5
6カ月	10	10
12~15カ月	7.5	7.5
15~18カ月	5	5

て、12カ月後にPSL 5~7.5 mg/日または22カ月後に5 mgまで漸減したうえで継続した群(n=288, MPA 133例46.2%)の再燃率は14%(95% CI: 10-19%)と有意に低かった。18, 22, 27カ月後に副腎皮質ステロイド薬を終了した群(n=190)の再燃率は29%(95% CI: 10~19%)とその中間であった。これらの結果から、EULAR recommendationsでは少なくとも18カ月以上^{a)}、BSR/BHPR guidelinesでは少なくとも24カ月以上の寛解維持療法継続を推奨している(表4)^{b)}。これらの海外プロトコルはいずれも免疫抑制薬併用が原則であり、副腎皮質ステロイド薬単独治療による減量プロトコルを示すものではない。また、高齢者は治療抵抗性のことが多いこと、透析患者では再発が少なく、治療による感染などのリスクが高いことを考慮すると、高齢者や透析患者では治療期間を短くすることも検討すべきである。

一方、わが国においては、初期治療開始後8週間以内に副腎皮質ステロイド薬はPSL換算20 mg/日未満への減量を目指すように示されている^{c)}。最近、MPO-ANCA陽性MPA 62例を対象とした後ろ向き

コホート研究の結果が報告された⁴⁾。寛解維持療法中の副腎皮質ステロイド薬減量速度が 0.8 mg/月より速い群はそれより遅い群に比較し 12.6 倍再燃しやすかった。一方、MPO-ANCA 関連血管炎に関する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向き臨床研究では、治療内容と感染症との関連について検討された⁵⁾。その結果、副腎皮質ステロイド薬総投与量は、感染群において非感染群に比し統計学的に有意に多いことが示された ($p=0.03$)。また、治療開始 200 病日での副腎皮質ステロイド薬投与量は非感染群 10.2 ± 3.4 mg/日に比し、感染群は 13.4 ± 5.8 mg/日と多かった ($p=0.05$)。すなわち、感染症発症群においては、副腎皮質ステロイド薬の漸減速度が遅いか、維持量が多かった可能性がある。以上のエビデンスを踏まえて、治療により AAV が寛解に至ったら、副腎皮質ステロイド薬の減量速度や維持量に留意することが推奨される。

2) 抗 GBM 抗体型 RPGN

抗 GBM 抗体型 RPGN に対する寛解 (抗 GBM 抗体消失) 後の寛解維持療法に関するエビデンスは極めて乏しい。抗 GBM 抗体の産生が 6~9 カ月超で自然寛解することから、導入療法で使用する免疫抑制薬よりも毒性の低い免疫抑制薬 (AZA など) の使用を 6~9 カ月以上継続するのが一般的である^{c)}。しかし大規模な観察研究では、2~3 週の血漿交換と 2~3 カ月の CY を基本とした免疫抑制療法により抗 GBM 抗体は消失し再燃はまれであることから、抗 GBM 抗体が消失している限り維持療法は必要でないという考えもある⁶⁾。

3) 免疫複合体型 RPGN

免疫複合体型 RPGN では、同病型の各腎炎の病態に応じた寛解維持療法を行う^{c)}。

最後に、近年のわが国における再燃率増加の要因としては、ANCA 陽性 RPGN に認められたように、

早期発見・治療による短期予後の改善に伴う長期観察例の増加がある一方、近年、初期治療における免疫抑制薬、特に CY を投与せず、副腎皮質ステロイド薬の使用量を減じるなどのマイルドな治療法が行われるようになった影響も考えられる。副腎皮質ステロイド薬単独での初期治療により、血管炎による炎症所見のコントロールが可能となっても、ANCA 陰性化の図れない症例や再発例も少なからず存在することも事実である。初期治療後の再燃予防を目的に免疫抑制薬の投与を行うなどの工夫が必要と考えられる。

文献検索

PubMed (キーワード: glucocorticoid, steroid, corticosteroid, GBM, ANCA-associated, vasculitis, treatment, therapy, clinical trial, meta-analysis) で、対象期間を 2011 年 7 月までに限定して検索した。なお、上記に加えて、2011 年末に発表された国内からの重要論文 2 件 (参考文献 4 および 5) を選択した。

参考にした二次資料

- a. Mukhtyar C, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 310-7.
- b. Lapraik C, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2007 ; 46 : 1615-6.
- c. 急速進行性腎炎症候群の診療指針 第 2 版.

参考文献

1. Jayne D, et al. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 36-44. (レベル 2)
2. De Groot K, et al. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 2461-9. (レベル 2)
3. Walsh M, et al. *Arthritis Care Res* 2010 ; 62 : 1166-73. (レベル 4)
4. Wada T, et al. *J Rheumatol* 2012 ; 39 : 545-51. (レベル 4)
5. Ozaki S, et al. *Mod Rheumatol* 2012 ; 22 : 394-404. (レベル 4)
6. Levy JB, et al. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 1033-42. (レベル 4)

14

CKD と脂質異常症

CQ 1

CKD において安全に使用できる脂質低下薬として、何が推奨されるか？

推奨グレード A スタチン単独、あるいはスタチン・エゼチミブ併用は CKD において安全に使用できるため推奨する。

推奨グレード D 副作用を避けるため、腎排泄性のフィブラート系薬は CKD G4 区分以降での使用は推奨しない。

背景・目的

CKD における薬物療法では、腎機能低下に伴う有害事象リスク増加への注意が必要となる。ここでは CKD において安全に実施できる脂質低下薬物療法について解説する。

解説

高 TG 血症を伴う腎機能正常症例では、フィブラート系薬が選択されることが多い。一方、腎機能低下例でも高 TG 血症を伴いやすいものの、腎排泄性薬剤の使用には注意が必要であり、脂質低下薬ではフィブラート系薬が特に問題になる。クリノフィブラートは例外的に胆汁排泄性であり、添付文書では、腎機能低下例でも禁忌ではなく慎重投与であるものの、使用頻度の高いベザフィブラートは血清 Cr 2.0 mg/dL 以上で禁忌、フェノフィブラートは血清 Cr 2.5 mg/dL 以上で禁忌と記載されている。血清 Cr 2.0 mg/dL は 70 歳男性で eGFR 26.8 mL/分/1.73 m²、70 歳女性で 19.8 mL/分/1.73 m²に相当する。これらのことから、副作用を避けるために、腎排泄性のフィブラートは CKD G3b 区分までの症例に限定するのが望ましく、G4 区分以降では推奨しない。

CKD におけるスタチン使用に際して、横紋筋融解症が問題視されることが多い。しかし、スタチンは胆汁排泄性である。国内で行われたスタチンを用いた MEGA 研究の中等度 CKD におけるサブ解析¹⁾結果では、食事療法単独群と食事療法にスタチンを併用した群との CK 上昇頻度はともに 2.6% で有意差なく、安全に使用できることが報告されている。また、海外での非透析・透析を含んだ CKD を対象としたメタ解析²⁾においても、スタチンは安全に使用できることが報告されている。SHARP 研究³⁾ではスタチンとエゼチミブの併用における安全性も示されている。

ただし、CKD におけるスタチン使用時には併用薬について注意が必要である。スタチンとフィブラート系薬の併用は、単独投与時と比べて横紋筋融解症発現の頻度が高まるため、添付文書上も原則禁忌とされている。肝細胞がスタチンを取り込むトランスポーター (OATP1B1) をシクロスポリンが強力に阻害するため、シクロスポリンの併用によりスタチンの血中濃度が上昇する。CYP3A4 で代謝されるスタチンは、グレープフルーツジュースとの同時摂取や、CYP3A4 阻害薬 (イトラコナゾールなど) 併用により血中濃度が上昇する。詳細は、二次資料にあげた平田らの総説を参照されたい^{a,b)}。

その他、コレステミド、プロブコール、イコサペン酸エチルなどは尿中排泄が極めて少なく、CKDでも非CKDと同じ投与量で使用できる。ニセリトロールは腎機能に応じて減量する。これらの脂質低下薬については、CKDにおいてCVDリスク低下のエビデンスはない。

文献検索

検索はPubMed(キーワード: kidney, CVD, lipid, therapy)で、検索期間は2011年7月までとした。

海外文献145件が該当。論文をリストアップし、原論文査読によって3件の構造化抄録を作成して本

CQの解説に引用した。

参考にした二次資料

- 平田純生. 他. 腎機能障害患者に対する最適な薬物療法を提供するための実践テクニック. *Clinical Pharmacist* 2012; 4: 39-545.
- 平田純生. 他. 薬剤性腎障害と薬物の適正使用. *日腎会誌* 2012; 54: 999-1005.

参考文献

- Nakamura H, et al. *Atherosclerosis* 2009; 206: 512-7.(レベル4)
- Strippoli GF, et al. *BMJ* 2008; 336: 645-51.(レベル1)
- Baigent C, et al. *Lancet* 2011; 377: 2181-92.(レベル2)

CQ 2

脂質低下療法はCKDのCVD発症を抑制するため推奨されるか？

推奨グレード B CKDのCVD発症を抑制するため脂質低下療法を推奨する。

推奨グレード C1 CKDにおける脂質管理目標として、冠動脈疾患の一次予防でLDL-C120 mg/dL未滿またはnon-HDL-C150 mg/dL未滿、二次予防でLDL-C100 mg/dL未滿またはnon-HDL-C130 mg/dL未滿を推奨する。

背景・目的

CKDはCVD発症の高リスク群である。脂質異常症はCKDにおいても動脈硬化性CVDの危険因子であり、脂質低下療法によりCVDリスク低下が可能である。CKDにおける脂質異常症の特徴と脂質低下療法によるCVD抑制効果について解説する。

解説

CKDはさまざまな続発性脂質異常症を伴う^{a)}。多量の蛋白尿を伴うネフローゼ症候群ではIIa・IIb・IV型脂質異常症を、また慢性腎不全ではIII型・IV型脂質異常症を合併しやすい。

CKDに伴うCVDリスク上昇に脂質異常症がかかわっているかについては、情報が限られる。CKDでCVDリスク上昇を報告した国内の大規模観察コホート研究^{1~4)}では、脂質の関与が解析されてい

ない。海外のARIC研究⁵⁾において、総コレステロール(TC)値やトリグリセライド(TG)値が高いほど虚血性心疾患発症リスクが高く、これはGFRの低下したサブグループにおいても同様である。日本の血液透析患者の報告⁶⁾では、心筋梗塞発症リスクはnon-HDL-C高値群、HDL-C低値群で高いことが示されている。これらの報告から、脂質異常症が動脈硬化性CVD発症の危険因子であることは、CKDにおいても基本的には同様と考えられる。

CKDにおいても、脂質低下療法によりCVDリスクが抑制できるとの報告が多いが、CKDステージにより結果に違いがみられる。透析患者におけるRCTである4D研究⁷⁾とAURORA研究⁸⁾は、透析治療期にストロングスタチンを投与しても、全体としてのCVDリスクを有意には低下できないことを示した。2011年に報告されたSHARP研究⁹⁾では、CKDステージG3~G5Dの患者9,270例を対象に、シンバスタチン(20 mg/日)+エゼチミブ(10 mg/日)併用群

とプラセボ群を比較し、動脈硬化性CVDイベントが17%有意に抑制された。SHARP研究の層別解析において、非透析群では20%の有意なリスク低下が得られたが、透析群では10%の低下で有意ではなかった。治療前TC値で層別化した解析では、TCが高いほど相対リスク低下が有意に大きく、LDL-C値での層別解析でもほぼ同様であった。

スタチンを用いた過去の大規模RCTのうちCKDステージG3相当を対象としたサブ解析^{10~14)}では、非CKDと同等かより大きな相対リスク低下が認められている。わが国で実施されたMEGA研究での冠動脈疾患発症に対するnumber needed to treat (NNT)は、全体解析で119、CKDステージG3だけでは82である¹²⁾。

以上より、脂質低下療法による動脈硬化性CVDリスクの低下はCKDでも認められるが、リスク低下は一律ではなく、CKDステージ早期や治療前TC、LDL-C高値の症例でより効果的と考えられる。

CKDでの脂質管理指標および管理目標値について、本学会の前のガイドライン^{b)}では、LDL-C120 mg/dL未満(可能であれば<100 mg/dL)とされていた。今回の改訂時点においても、目標値設定のエビデンスは乏しいが、CKDをCVD高リスク病態と位置づけて設定するのが妥当である。2012年に日本動脈硬化学会「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版」^{c)}が発表され、CKDを一次予防高リスク病態として脂質管理目標値を示している。これによると、LDL-C120 mg/dL未満と目標設定され、またnon-HDL-Cを用いる場合はnon-HDL-C150 mg/dL未満とされている。non-HDL-CはLDL-CとTG-richリポ蛋白のもつコレステロールの総和で、LDL-Cに30 mg/dLを加えた値で近似でき¹⁵⁾、LDL-Cより動脈硬化性CVDリスク予測能に優れているといわれている¹⁶⁾。委員会サブグループでの検討結果、CKDでは高LDL-C血症のみならず高TG血症を呈する場合も多いこと、また非絶食採血の機会もあることを考慮し、non-HDL-Cも採用した。CKDにおける脂質管理目標は、冠動脈疾患一次予防でLDL-C120 mg/dL未満またはnon-HDL-C150 mg/dL未満、二次予防でLDL-C100 mg/dL未満またはnon-HDL-C130 mg/dL未満を推奨し、値の設

定に高いエビデンスはないため、推奨グレードC1に相当するという結論を得た。

なお、本ガイドラインを含む多くの診療ガイドラインでは、脂質管理目標値を設定してその達成に努めるという従来の「Treat to target方式」を基本にしているのに対し、2013年に公式発表予定のKDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Diseaseにおいては、管理目標値を設定するのではなく、治療するかどうかにより推奨のポイントをおいた「Fire and forget方式」で記載される見込みであることを付記する。

■ 文献検索

検索はPubMed(キーワード: kidney and CVD and lipid and risk, kidney and cholesterol and lipid and triglyceride and guideline and non-HDL and Japanese)で、検索期間は2011年7月までとした。

(1)では海外文献該当167件、およびその参考文献から論文をリストアップし、原論文査読によって13件の構造化抄録を作成して本CQの解説に引用した。

(2)では海外文献118件が該当。CKDにおけるCVDリスクと脂質との関連を示した該当文献はARIC studyと透析医学会統計調査委員会報告のみであり、これらを引用した。non-HDL-Cに関しては該当文献のなかから2件を選択し引用を行った。

■ 参考にした二次資料

- a. Shoji T, et al. Chronic kidney disease, dyslipidemia, and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2012; 19: 299-315.
- 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2009. 東京: 東京医学社, 2009
- c. 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防診療ガイドライン2012年版.

■ 参考文献

1. Ninomiya T, et al. *Kidney Int* 2005; 68: 228-36.(レベル4)
2. Ninomiya T, et al. *Circulation* 2008; 118: 2694-701.(レベル4)
3. Irie F, et al. *Kidney Int* 2006; 69: 1264-71.(レベル4)
4. Kokubo Y, et al. *Stroke* 2009; 40: 2674-9.(レベル4)
5. Muntner P, et al. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 529-38.(レベル4)
6. Shoji T, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1112-20.(レベル4)
7. Wanner C, et al. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-48.(レベル2)
8. Fellström BC, et al. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395-407.(レベル2)

9. Baigent C, et al. Lancet 2011 ; 25 : 2181-92.(レベル 2)
10. Shepherd J, et al. J Am Coll Cardiol 2008 ; 51 : 1448-54.(レベル 4)
11. Koren MJ, et al. Am J Kidney Dis 2009 ; 53 : 741-50.(レベル 4)
12. Nakamura H, et al. Atherosclerosis 2009 ; 206 : 512-7.(レベル 4)

13. Vidt DG, et al. Clin Ther 2011 ; 33 : 717-25.(レベル 4)
14. Tonelli M, et al. Circulation 2005 ; 112 : 171-8.(レベル 4)
15. Shimano H, et al. J Atheroscler Thromb 2008 ; 15 : 116-21.(レベル 4)
16. Okamura T, et al. Atherosclerosis 2009 ; 203 : 587-92.(レベル 4)

CQ 3

スタチンによる脂質低下療法は CKD の進行を抑制するために推奨されるか？

推奨グレード B スタチンによる脂質低下療法は、CKD の蛋白尿を減少させるため推奨する。

推奨グレード C1 スタチンによる脂質低下療法は、CKD の腎機能障害の進行を抑制するため推奨する。

背景・目的

脂質異常症に対する治療は、一般には、心血管イベントへの一次ないし二次予防効果があることから確立してきた。CKD においては、この治療が CKD そのものを改善させる効果があるかどうかに興味もたれるところである。CKD の治療としては、蛋白尿を減少させる効果と GFR の低下を抑制する、あるいは改善させる効果があるかの 2 点が主要な治療目標として検討されてきている。ここでは、脂質低下療法が蛋白尿と腎機能を改善するかについて解説する。

解説

スタチンによる脂質低下療法が CKD の蛋白尿が減少させることは、メタ解析を含む多くの結果が支持しており勧められる。また、スタチンによる腎機能障害の進行抑制効果は、蛋白尿減少効果ほど結果は一致していないが、メタ解析を含むいくつかの報告が支持しており、また蛋白尿減少が腎機能障害進行抑制のサロゲートマーカーとして考えられていることから、行うように勧められる。

脂質異常症があると CKD が発症しやすいかについてであるが、一般住民レベルでいくつか観察研究があり^{1,2)}、いずれも脂質異常症は有意な CKD 発症

の危険因子としている。また 1 型糖尿病のコホート研究においても、アルブミン尿、顕性蛋白尿いずれに対しても脂質異常症は有意な危険因子としている³⁾。これらの報告から、脂質異常症があると CKD が発症しやすくなると考えられる。

脂質低下療法が蛋白尿を減少させるかどうかについて、スタチンの効果のメタ解析が 3 つ報告されている⁴⁻⁶⁾。うち 2 つは同じグループからのものであるが、若干検討した論文の期間が異なる。この 3 つの報告は、いずれもスタチンに蛋白尿の減少効果があるとしている。また、蛋白尿低下効果について、RA 系阻害薬にスタチンを併用することによる追加効果⁷⁾が示されている。また、RA 系阻害薬・スタチン併用において標準治療より強化療法でより効果があるという報告⁸⁾もあり、TNT 試験のサブ解析でも高用量使用で GFR の改善度が大きかったとする結果も踏まえると⁹⁾、用量依存性も存在する可能性がある(ただし、ここで使用されている量はわが国では未承認である)。スタチンによる脂質低下療法によって CKD の蛋白尿を減少するのは、メタ解析を含む多くの結果が支持しており、行うように強く勧められる。

その他の薬剤としては、フィブラート系薬で差は小さいものの有意なアルブミン尿の進展抑制が報告されている¹⁰⁾。さらにエゼチミブの使用に関しては、シンバスタチン 20 mg との併用療法の報告があ

り^{11,12)}、蛋白尿減少効果は有意としている。また、難治性ネフローゼに対しての保険適用になるがLDLアフェレーシスは、蛋白尿減少効果を示すことが知られている。

脂質低下療法が、腎機能保持効果あるいは腎機能改善効果をもつかどうかについて、まずスタチンについて同じ3つのメタ解析^{4~6)}がeGFRの変化に対しての効果の検討を行っている。1つが、有意なeGFRの改善効果があるとし⁴⁾、ほぼ内容が同じ2つの報告は差がないと報告している^{5,6)}。ただ、この差がないとする報告の検討対象例数は548例と非常に小さく(2報とも同じ検討対象)、これで確定的とは言い難い。有意とするSandhuらの報告では検討の例数は多いが、その大部分をCVDのある患者が占めており、疾患の偏りが存在する。個別の薬剤を用いた報告をみた場合も、eGFRの改善効果が有意なもの^{9,13,14)}、有意でないものの改善傾向があるもの¹⁵⁾、eGFRの低下を有意に抑制したもの^{16,17)}、eGFRの変化に有意差がなかったもの^{18~21)}が混在する。これらの違いが、薬剤によるものか、患者背景によるものか、集団のサンプルサイズなど研究のデザインによるものかは明らかになっていない。eGFRの改善の報告が集るスタチンでも、eGFR 30 mL/分/1.73 m²程度の群での検討では差がない¹⁵⁾ことから、CKDのステージが進むとスタチンの腎機能保護効果は小さくなる可能性がある。

その他の薬剤としては、エゼチミブの使用に関しては、シンバスタチン 20 mg との併用療法の報告があり^{11,12)}、蛋白尿減少効果は有意であり、また、有意ではないが腎機能の保持効果も良好な傾向にあった。シンバスタチン単独での腎機能保護効果が比較的小さいことと併せると²⁰⁾、腎機能保護にエゼチミブの使用が良い可能性がある。

スタチンの腎保護効果の機序については、確定的なものはないが、コレステロールの低下、脂質のプロファイルの改善効果に加えて、抗炎症作用などpleiotropic作用^{a~c)}が、想定されている。その他、尿細管障害抑制²²⁾、AGE産生抑制²³⁾、酸化ストレス抑制²⁴⁾を介することを示唆する報告もある。

文献検索

PubMedを用いて、2005年1月～2011年7月の期間で、statin, kidney 943件、kidney dyslipidemia 1,343件、proteinuria, statin 204件のなかから、メタ解析3件、ヒトを対象としたスタチン投与の検討を行った論文13件、エゼチミブの投与を行った論文2件、フェノフィブラートの検討を行った1件をピックアップした。また、機序に関して検討を行った論文3件を採択した。さらに蛋白尿の減少効果について検討した2003年の論文を同じグループの2010年の報告と併せて論ずるために1件手動で加えた。

参考にした二次資料

- a. Epstein M, et al. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on renal function. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45(1) : 2-14.
- b. Krane V, et al. Statins, inflammation and kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011 ; 7(7) : 385-97.
- c. Ray K. K, et al. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 46(8) : 1425-33.

参考文献

1. Whaley-Connell A, et al. *J Clin Hypertens*(Greenwich)2010 ; 12 : 51-8.(レベル4)
2. O'Seaghda CM, et al. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 852-60.(レベル4)
3. Raile K, et al. *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 2523-8.(レベル4)
4. Sandhu S, et al. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2006-16.(レベル1)
5. Navaneethan SD, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 ; 15 : CD007784.(レベル1)
6. Strippoli GF, et al. *BMJ* 2008 ; 336 : 645-51.(レベル1)
7. Bianchi S, et al. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 565-70.(レベル2)
8. Bianchi S, et al. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 55 : 671-81.(レベル2)
9. Shepherd J, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 1131-9.(レベル4)
10. Keech A, et al. *Lancet* 2005 ; 366 : 1849-61.(レベル2)
11. Landray M, et al. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47 : 385-95.(レベル2)
12. Baigent C, et al. *Lancet* 2011 ; 377 : 2181-92.(レベル2)
13. Kimura K, et al. *J Atheroscler Thromb* 2010 ; 17 : 601-9.(レベル4)
14. Colhoun HM, et al. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 810-9.(レベル4)
15. Fassett RG, et al. *Atherosclerosis* 2010 ; 213 : 218-24.(レベル4)
16. Tonelli M, et al. *Circulation* 2005 ; 112 : 171-8.(レベル4)

17. Vidt DG, et al. Clin Ther 2011 ; 33 : 717-25.(レベル 4)
18. Ruggenenti P, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 5 : 1928-38.(レベル 2)
19. Rahman M, et al. Am J Kidney Dis 2008 ; 52 : 412-24.(レベル 4)
20. Huskey J, et al. Atherosclerosis 2009 ; 205 : 202-6.(レベル 4)
21. Lemos PA, et al. Am J Cardiol 2005 ; 95 : 445-51.(レベル 4)
22. Renke M, et al. Acta Biochim Pol 2010 ; 57 : 547-52.(レベル 2)
23. Nakamura T, et al. Oxid Med Cell Longev 2010 ; 3 : 304-7.(レベル 4)
24. Inoue T, et al. Intern Med 2011 ; 50 : 1273-8.(レベル 4)

15

CKD と肥満・ メタボリックシンドローム

CQ 1 メタボリックシンドロームは CKD の危険因子か？

- メタボリックシンドロームは、腎機能低下とアルブミン尿の危険因子である(閉経前女性とCKD ステージ G4, G5 を除く)。
- 2型糖尿病では、メタボリックシンドロームが改善した群で、腎機能が保持され、アルブミン尿が減少している。

背景・目的

メタボリックシンドローム(以下, MetS)は, 内臓脂肪型肥満, インスリン抵抗性を基盤とした耐糖能異常, 脂質代謝異常, 高血圧症などのCVD危険因子が集積した病態であり¹⁾, 複数の経路を介して腎臓に悪影響を与えることが想定される。そこで, 本稿では, MetSがCKDの危険因子であるかについて, 疫学データをもとに解説する。MetSの注意点として, AHA/NHLBIとIDFの合同診断基準(2009)^{a)}および日本の基準(2005)^{b)}で示されているように, ウエスト周囲長の基準が人種・性別により異なる設定値であるため, 理想的には, 疫学データの評価時にも人種, 性別を考慮する必要があることがあげられる。

解説

MetSと腎機能予後の関連について, 既存の報告をレビューし, 横断研究を除外し, 前向きコホート研究のみをメタ解析した結果が2011年にCJASNに報告されている¹⁾。このメタ解析によると, 10本のコホート研究に基づき, MetSのeGFR 60 mL/分/1.73 m²以下への低下リスクをランダム効果モデルで解析したオッズ比は1.55 [CI: 1.34-1.79] であっ

た。MetSの5項目(血圧, 空腹時血糖, 高中性脂肪血症, 低HDL血症, 肥満)は個々が独立してeGFR低下と相関し, 該当MetS項目数の増加とともに腎機能低下との相関は強くなる。同様に, 3本のコホート研究に基づき, MetSが蛋白尿またはアルブミン尿の危険因子であると結論された。MAGIC研究²⁾では, MetSとアルブミン尿の合併が腎機能低下リスクとして相乗的に作用すると結論された。組織学的には, 尿細管萎縮, 間質線維化, 細動脈硬化, 糸球体硬化が, 非MetSの腎臓に比較してMetSの腎臓で進行していることが示されている³⁾。腎移植でも, ①移植後のMetS発症頻度が高い, ②MetS群で腎臓絶リスクが高い, ことが示されている⁴⁾。

MetSと関連する臨床検査所見では, ① γ GTP高値の非アルコール性脂肪性肝疾患, とりわけ非アルコール性脂肪(性)肝炎(NASH)の肝組織線維化がeGFRの低下, アルブミン尿と相関すること⁵⁻⁷⁾, ②体重自体より体重の変化量がCKDのリスクであることが示されている^{5,8)}。特に脂肪組織体積の変化は, 炎症マーカーCRP⁵⁾や, 横断研究ではあるが活性化マクロファージマーカー血清sCD163濃度⁹⁾や代謝異常マーカーFGF23¹⁰⁾と相関することが報告されている。このような脂肪組織由来の炎症は, 肥満に伴う腎障害(肥満関連腎症)の主たる原因と想定されている。

MetS と CKD の関連性の例外として、CKD ステージ G4, G5 の症例では MetS は CKD 進展の危険因子ではないこと¹¹⁾、横断研究にて、閉経前女性では MetS は CKD と相関しないこと¹²⁾が報告されており、CKD ステージ、年齢、性別に注意を払う必要がある可能性がある。

MetS の改善と CKD の関連に関して、2 型糖尿病では、結果として MetS が改善した群で腎機能が保持され、アルブミン尿が減少していることが後ろ向き研究で示されている¹³⁾。

■ 検索式

検索は Pubmed(キーワード: chronic renal failure, albuminuria, proteinuria, chronic kidney disease, metabolic syndrome, fatty liver)で、2011 年 7 月までに対象期間を指定し検索し、電子版で確認できた文献 2 も採用した。

■ 参考にした二次資料

- a. Alberti KG, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009 ; 120 : 1640-5.

- b. メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日内会誌* 2005 ; 94 : 794-809.
- c. World Health Organization. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Geneva : World Health Org, 1999.

■ 参考文献

1. Thomas G, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2364-73.(レベル 4)
2. Leoncini G, et al. *J Hum Hypertens* 2012 ; 26 : 149-56.(レベル 4)
3. Alexander MP, et al. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 53 : 751-9.(レベル 4)
4. Ozdemir FN, et al. *Transplant proceedings* 2010 ; 41 : 2808-10.(レベル 4)
5. Bello AK, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 1619-27.(レベル 4)
6. Targher G, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 2166-71.(レベル 4)
7. Arase Y, et al. *Internal Med* 2011 ; 50 : 1081-7.(レベル 4)
8. Ryu S, et al. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1798-805.(レベル 4)
9. Axelsson J, et al. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 48 : 916-25.(レベル 4)
10. Mirza MA, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011 ; 31 : 219-27.(レベル 4)
11. Lee CC, et al. *Clin Nephrol* 2011 ; 75 : 141-9.(レベル 4)
12. Yu M, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 469-77.(レベル 4)
13. Duran-Perez EG, et al. *Metab Syndr Relat Disord* 2011 ; 9 : 483-9.(レベル 4)

CQ 2

メタボリックシンドロームを伴う CKD に摂取エネルギー量の制限は推奨されるか？

推奨グレード C1 メタボリックシンドロームを伴う CKD (閉経前女性と CKD ステージ G4, G5 を除く) では、摂取エネルギー量の制限による体重減少、内臓脂肪組織の減少が腎機能低下の進行を抑制する可能性があり、推奨する。

背景

MetS が CKD の危険因子であること、ただし、閉経前女性と CKD ステージ G4, G5 においては明らかでないことが、CQ1 で示された。ここでは、CKD における MetS への治療介入が、腎機能低下の進行を抑制するかについて解析する。

解説

1. MetS/MetS 関連脂肪肝への治療介入と腎機能予後

MetS に伴う腎障害は、脂肪細胞を介した炎症・血圧やコレステロールの高値、耐糖能障害が複合した結果と考えられる。肥満/内臓脂肪組織の蓄積は

これら複数の原因に共通する増悪因子であることから、実臨床では減量、運動、低エネルギー・低脂肪食がMetS治療の第一選択とされている¹⁾。減量と腎保護の関連について2型糖尿病で、結果としてMetSが改善した群で腎機能が保持され、アルブミン尿が減少していることが後ろ向き研究で示されている²⁾。一方、介入による減量単独の効果としては、血圧とアルブミン尿の低下が示されているが^{3,4)}、腎機能改善効果については明らかでない⁴⁾。腎機能の改善が検出されない原因として、検討期間が2年以下のものが多くことがあげられる。肥満/MetSは糸球体に過剰濾過の負荷をかける状況であるため、CKDに合併するMetSへの治療介入により過剰濾過が軽減されると尿アルブミン、尿蛋白は減少する。一方、GFRは短期的に低下する可能性があるが、それは、長期的な腎機能低下の進行の徴候ではないと考えられる。腎機能低下の検討には、より長期間のフォローアップが必要と推測され、今後の検討課題である。

2. MetS/MetS関連脂肪肝への具体的な治療介入方法とその効果

肥満/MetS治療の第一選択となっている食事、運動などの生活改善療法での減量効果は、1年で平均-8%程度である⁵⁾。一方、Bariatric手術(胃バイパス術、胃縫縮術、空回腸バイパス術)では短期間での確実な減量効果(1年で平均-30%程度)が得られる。Bariatric手術については、アルブミン尿とCRPが減少すること、その減少度は体重の減少度と相関すること、手術前後で、腎機能正常者の血清Cr値は保持され、腎機能低下者では血清Cr値の改善を認めることが示されている^{5~8)}。ただし、肥満に伴い糸球体過剰濾過を認める場合、術後に負荷軽減により血清Cr値が上昇するとの報告もある⁴⁾。Bariatric手術関連の留意点として、対象症例は高度肥満(日本肥満症治療学会のステートメント2010では、減量主体の場合はBMI 35以上、併存症の改善目的ではBMI 32以上が手術適応と規定されている)である点、また、Bariatric手術後の高シュウ酸尿症による腎障害を水分負荷により予防することの重要性が示されていることがあげられる¹⁾。以上の報告よ

り、摂取エネルギー制限療法を確実に行えば、安全に腎機能低下の進行を抑制することができるかと推測されることから、委員会サブグループでは、治療介入の推奨度はエビデンスレベルC1に相当すると結論した。

ただし、一般的なMetS治療と同程度の異化がMetS合併CKDで許容されるか否かについては、CKDステージにより異なる可能性も予想されるが明らかでない点、生活改善療法での確実な摂取エネルギー制限の達成は難しく、効果的な生活改善への介入方法の確立が今後の課題である点、また、減量トレーニング中の心血管病死や、極端な食事によるウェルニッケ脳症に代表されるビタミン欠乏症の報告があり、介入時には注意が必要である点が指摘された。

MetS診断基準の、ウエスト周囲長以外の各項目の治療目標や第一選択薬について明らかでなく、現時点では個別項目のガイドラインに準ずるしかない。参考となる報告として、MetS症例のコレステロール値に関連して、①LDL-Cの治療目標は100 mg/dL以下のほうが、130 mg/dL以下よりeGFRの改善度が高いこと⁹⁾、②エゼチミブの内服が減量とアルブミン尿の低下に有効であること¹⁰⁾、また、血圧に関連して、③ARBに併用する降圧薬としては、サイアザイド系利尿薬とCa拮抗薬は同等の降圧作用とアルブミン尿低下作用を示すが、糖尿病の発症がサイアザイド系利尿薬群で多いこと¹¹⁾が示されている。

文献検索

PubmedでCQ1と同条件で行い、さらに、肥満の減量治療について文献3を追加採用した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Agrawal V, et al. Nat Rev Nephrol 2009; 5: 520-8.(レベル4)
2. Duran-Perez EG, et al. Metab Syndr Relat Disord 2011; 9: 483-9.(レベル4)
3. Bello AK, et al. Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 1619-27.(レベル4)

4. Afshinnia F, et al. Nephrol Dial Transplant 2010 ; 25 : 1173-83.(レベル 4)
5. Hofso D, et al. Eur J Endocrinol 2010 ; 163 : 735-45.(レベル 3)
6. Agrawal V, et al. Clin Nephrol 2008 ; 70 : 194-202.(レベル 4)
7. Schuster DP, et al. Surg Obes Relat Dis 2011 ; 7 : 459-64.(レベル 4)
8. Agrawal V, et al. Surg Obes Relat Dis 2009 ; 5 : 20-6.(レベル 4)
9. Athyros VG, et al. Curr Med Res Opin 2011 ; 27 : 1659-68.(レベル 2)
10. Yagi S, et al. J Atheroscler Thromb 2010 ; 17 : 173-80.(レベル 4)
11. Martinez-Martin FJ, et al. J Hum Hypertens 2011 ; 25 : 346-53.(レベル 2)

CQ 3

CKD におけるメタボリックシンドロームへの治療介入は、生命予後を改善するため推奨されるか？

推奨グレード C1 ステージ G1~G3b の CKD における肥満・メタボリックシンドロームへの治療介入は、生命予後を改善する可能性があるため推奨する。

- ステージ G4~G5 の CKD において、肥満およびメタボリックシンドローム (内臓脂肪組織の蓄積を含む) と生命予後との関連は明らかではない。

背景・目的

本稿では、肥満および MetS の合併が CKD の生命予後に関連する可能性、さらに CKD における MetS に対する治療介入が生命予後を改善する可能性について検討した。

解説

CKD では、MetS および内臓脂肪組織蓄積の合併と心血管系死亡には有意な関連が示されていないが、総死亡および CVD 発症リスクとは有意な関連が示されている。ただし、これらの研究の多くは CKD ステージ G1~G3b を主な対象にしており、ステージ G4, G5 を対象として有意な関連を示した研究がほとんどない。つまり、ステージ G4, G5 については、データが少なく関連は明らかではない。

CKD における MetS 治療介入の効果についての研究は、対象被験者数が少なく、介入期間が短い研究が中心であり、ハードエンドポイントでの有効性を示した研究がない。しかしながら、メタ解析において減量後に尿蛋白と収縮期血圧の有意な低下が認められること、肥満者では、大幅な減量による生命予後改善が示されていること、疫学研究では、CKD ス

テージ G1~G3b における MetS および内臓脂肪組織の蓄積と生命予後不良との関連が示唆されていることを勘案し、委員会サブグループは、CKD ステージ G1~G3b では MetS への治療介入による減量、特に内臓脂肪組織の減少は、生命予後を改善する可能性があり、推奨度は C1 に相当すると結論した。なお、CKD ステージ G4~G5 については報告数が少なく、治療介入による生命予後への効果は明らかではない。

1. CKD における MetS/内臓脂肪組織蓄積と生命予後の関連

CKD における MetS と生命予後との関連を検討した研究結果については、CKD (ステージ G3a, G3b が大半) を対象としたコホート研究¹⁾において、MetS ありの群で、ない群に比べて有意な総死亡リスクおよび CVD 発症リスクの増加を認め、これらのリスクは他の危険因子 (喫煙, CVD 既往, アルコール摂取) で調整後も有意であった。一方、心血管系死亡をエンドポイントとした研究²⁾によると、ステージ G1~G2 の CKD では、MetS ありの群の心血管系死亡ハザード比は、なしの群に比べてわずかに高かったが、ステージ G3a~G5 の非透析 CKD ではむしろ MetS ありの群でリスクが低かった。CVD 発症リスクとの関連を検討した研究では、日本人本態性高血

圧患者を対象とした研究³⁾および外国人一般集団を対象とした研究⁴⁾において、CKD と MetS の両方を有する場合、CKD 単独の場合に比べて CVD 発症リスクが有意に高いことが示された。

内臓脂肪組織蓄積の指標と生命予後を評価した研究では、ステージ G1~G4 の CKD について、ウエスト周囲長増加が BMI を含む因子で調整後でも総死亡リスク増加に関連した⁵⁾。また、ステージ G3a~G4 の CKD において、ウエストヒップ比高値は心筋梗塞および致死性心疾患発症リスク増加に関連し、副次評価項目であるが、心筋梗塞および致死性心疾患発症に脳卒中発症、総死亡を加えた複合アウトカムについてもリスクが有意に増加した⁶⁾。

以上の研究より、CKD では、MetS および内臓脂肪組織蓄積の合併と心血管系死亡には有意な関連が示されていないが、総死亡および CVD 発症リスクとは有意な関連が示されていると結論される。ただし、これらの研究の多くは CKD ステージ G1~G3b を主な対象にしており^{1~3,6)}、ステージ G4, G5 以降を対象として有意な関連を示した研究がほとんどないことを考慮し、本ガイドラインでは、ステージ G1~G3b の CKD において、MetS および内臓脂肪組織の蓄積は生命予後不良と関連する可能性があるが、ステージ G4, G5 については、データが少なく関連は明らかでないとした。

一方、肥満の程度を BMI で評価した研究では、BMI 高値群が、BMI 正常または低値群に比べて総死亡リスク^{5,7)}が有意に低いこと、つまり、MetS や内臓脂肪組織の蓄積で評価した場合と逆の関連を示すことが報告されている。腎機能別に BMI と心血管系死亡リスクとの関連を検討した研究⁸⁾では、健康成人およびステージ G1~G2 の CKD では BMI 25 kg/m²を超えるとリスクが上昇する傾向が示されたが、ステージ G3a, G3b の CKD では逆にリスクが低下する傾向が示された。BMI 高値と総死亡および心血管系死亡リスクとの逆相関は血液透析患者でも認められることが知られている^{a)}。以上より、肥満の程度を BMI で評価する場合、必ずしも予後とは相関しない点に留意する必要がある。

2. CKD における MetS への治療介入と生命予後

一般に、MetS 治療の中心は食事、運動などの生活習慣改善による減量とされているが、ハードエンドポイント(総死亡、心血管系死亡および CVD 発症)をアウトカムとして、生活習慣改善による改善効果を示した研究は、多数の肥満者を対象に長期間介入を行った研究^{9,10)}を含めても存在しない。一方、肥満手術による大幅な減量は総死亡リスク、心血管系死亡リスクおよび CVD 発症リスクを有意に低下させることが非ランダム化介入研究によって示されており^{11,12)}、生活習慣改善のみでは十分な減量が達成できなかったことが生命予後の改善が示されていない原因の一つと考えられる。

CKD における MetS 治療が生命予後へ与える影響について、ハードエンドポイントを主要アウトカムとして検討した研究は、RCT の post hoc 解析が 2 件検索されるのみであるが^{13,14)}、対象となる MetS を有する CKD の被験者数、CVD の発症数が少なく、ハードエンドポイントでの評価が可能な結果は得られていない。生命予後ではないが、サロゲートマーカーを用いて MetS の治療効果を評価した報告に関しては、CKD(大部分がステージ G1~G3b)を対象に減量の効果を検討した研究のメタ解析結果がある¹⁵⁾。本研究では、非手術治療(主に食事療法)と手術治療のいずれでも、減量後に尿蛋白と収縮期血圧の有意な低下が示されており、介入前の GFR が正常または低下した場合でも有意な腎機能の低下は認められていない。

■ 文献検索

PubMed(キーワード: CKD, chronic kidney disease, kidney failure, renal insufficiency, renal dysfunction, metabolic syndrome, obesity, obese, visceral fat, mortality, survival, cardiovascular, risk)で、2011年7月まで検索した。また期限以降の重要な文献 4, 11 採用した。

さらに、MetS の治療効果について、肥満者を対象に減量による生命予後の改善効果を検討した報告を 4 件引用した。

■ 参考にした二次資料

- a. 社団法人日本透析医学会. 血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン. 透析会誌 2011 ; 44 (5) : 337-425.

■ 参考文献

1. Ramkumar N, et al. Am J Kidney Dis 2007 ; 49 : 356-64.(レベル 4)
2. Martins D, et al. J Nutr Metab 2010 ; Article ID 167162, 8 pages.(レベル 4)
3. Iwashima Y, et al. Am J Hypertens 2010 ; 23 : 290-8.(レベル 4)
4. Agarwal S, et al. Cardiol Res Pract 2012 : doi : 10.1155/2012/806102.(レベル 4)
5. Kramer H, et al. Am J Kidney Dis 2011 ; 58 : 177-85.(レベル 4)
6. Elsayed EF, et al. Am J Kidney Dis 2008 ; 52 : 49-57.(レベル 4)
7. Kwan BC, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2007 ; 2 : 992-8.(レベル 4)
8. Obermayr RP, et al. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 2421-8.(レベル 4)
9. Uusitupa M, et al. PLoS One 2009 ; 4 : e5656.(レベル 2)
10. Li G, et al. Lancet 2008 ; 371 : 1783-9.(レベル 2)
11. Sjöström L, et al. JAMA 2012 ; 307 : 56-65.(レベル 3)
12. Sjöström L, et al. N Engl J Med 2007 ; 357 : 741-52.(レベル 3)
13. Johnson DW, et al. Nephrology(Carlton)2007 ; 12 : 391-8.(レベル 4)
14. Athyros VG, et al. Curr Med Res Opin 2011 ; 27 : 1659-68.(レベル 4)
15. Navaneethan SD, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009 ; 4 : 1565-74(レベル 4)

16

小児 CKD の診断

本章の対象は乳幼児を含めた 18 歳未満の発育過程にある小児である。小児 CKD の診断にあたっては、患児の年齢や体格、さらに成人 CKD への移行

の可能性を考慮し、成人 CKD のガイドラインを適用する時期について常に念頭におく必要がある。

1. 小児 CKD の原因疾患・疫学

- 小児 CKD の頻度は成人と比較して少ないが、成長や発達、学校生活など多くの小児特有の問題を伴う重要な病態である。
- 小児 CKD の重症度と尿蛋白量との関連は十分に検討されていないため、ステージの記載には CKD の旧分類を用いる。
- CKD ステージ 2 以上の原疾患として、先天性腎尿路奇形 (CAKUT) および遺伝性腎疾患の占める割合が高い。

解 説

小児 CKD の頻度は成人と比較すると少ないが、その疫学または病因は成人とは大きく異なり、診療や管理に際して、成長や発達、栄養や運動を含めた生活管理、学校生活など多くの小児 CKD 特有な配慮が必要となる。小児 CKD の頻度が少ない主な理由として、糖尿病、高血圧症といった生活習慣病が少ないこと、加齢による GFR の生理的低下がないことなどがあげられる。さらにわが国では、3 歳児検尿、学校検尿による慢性糸球体腎炎の早期発見、早期治療介入が予後改善に貢献しているという背景もある。また、小児 CKD の重症と尿蛋白量の関連は十分に検討されていない。そのため CKD ステージの分類には、成人で用いる「G」や「A」の区分は用いない (CQ1 参照)。

小児 CKD の大規模な疫学調査は、これまでに北米^{a)}、イタリア¹⁾で行われている。わが国については、最近 CKD ステージ 3~5 の透析導入前の小児に

ついでに全国規模の調査が行われている²⁾。また、透析導入後の CKD ステージ 5 の統計が公表されている^{b)}。North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) が 1994 年以降公表している北米のデータに基づく、小児 CKD ステージ 2 以上の原因は、先天性腎尿路奇形 (congenital anomalies of the kidney and urinary tract : CAKUT) および遺伝性腎疾患がそれぞれ 48% および 10% と半数以上を占め、糸球体腎炎に起因するのは 14% である^{a)}。イタリアで 1990 年以降行われている 20 歳未満の小児を対象とした大規模調査 (Ital-Kid Project)¹⁾ では、CCr 75 mL/分/1.73 m² 未満の腎機能障害の発症率は 12.1 例/100 万例、罹患率は 74.7 例/100 万例であり、原因疾患はやはり CAKUT が 57.6% を占めるのに対して、糸球体疾患によるものは 6.8% と報告されている。

2010 年に行われた 15 歳以下の小児を対象としたわが国の全国調査では、透析導入前の小児 CKD ステージ 3 以上の罹患率は、29.8 例/100 万例 (約 537

例)であり、このうちの91.1%が非糸球体性疾患に起因するものであり、さらに非糸球体性疾患のうち68.3%をCAKUTが占めており、欧米と同様の傾向がみられている²⁾。

また、1998年に小児CKDステージ5の実態調査が報告されており³⁾、20歳未満の小児の発症率は4例/100万例、罹患率は22例/100万例と報告されており、原因として、CAKUT、遺伝性腎疾患によるものが49.8%、糸球体腎炎に起因するものが22%とされ、欧米と同様にCAKUTが占める割合が高い。CKD分類のステージ5に相当する新規透析あるいは移植患者の発生は、年間55~71例で推移しており、成人とは大きな違いがある^{b)}。

文献検索

PubMed(キーワード:epidemiology, CKD in children)および医学中央雑誌 Web(キーワード:小児, 腎不全, 疫学)(制限:原著)にて2002年1月~2011

年7月に対象期間を限定して検索を行った。それ以降必要に応じて重要な論文を採用した。文献2は日本小児腎臓病学会が主体となって行った本邦における小児CKDの実態調査研究であり、本項に不可欠と考えられ引用した。

参考にした二次資料

- North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study(NAPRTCS)(2008)2008 Annual report. The EMMES Corporation, MD:Rockville
(<https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/Archiveannlrept.html>)
- 服部新三郎. 小児科診療 2008:97:281-85.

参考文献

- Ardissino G, et al. Pediatrics 2003;111:e382-7.(レベル4)
- Ishikura K, et al. Nephrol Dial Transplant 2013 Jul 3. [Epub ahead of print](レベル4)
- Hattori S, et al. Pediatr Nephrol 2002;17:456-61.(レベル4)

2. 小児の腎機能の正常値

解説

1. 腎機能(GFR)の正常値

現在、日本小児腎臓病学会が中心となって日本人小児を対象としたイヌリンクリアランスを用いたGFRの検討が行われているが、現段階では日本人小児の年齢および性別ごとのGFRの正常値のデータは存在しないため、海外の報告をもとに小児の正常GFRの平均値を示した(表1)^{1~3,a)}。

2. 小児のeGFR値

Schwartzの式(血清CrはJaffé法による測定値)

$$\text{式1) } eGFR(\text{mL/分}/1.73\text{ m}^2) = k \times \text{身長}(\text{cm}) / \text{血清Cr値}(\text{Jaffé法})$$

式2) Jaffé法のCr値=酵素法のCr値+0.2
係数k(表2参照)

新しいSchwartz式(血清Crは酵素法による測定値)

$$\text{式3) } eGFR(\text{mL/分}/1.73\text{ m}^2) = k \times \text{身長}(\text{cm}) /$$

血清Cr値(酵素法)

$$k = 0.413(\text{CKiD study})$$

日本人小児(2~11歳)のeGFR

$$\text{式4) } eGFR(\text{mL/分}/1.73\text{ m}^2) = k \times \text{身長}(\text{cm}) / \text{血清Cr値}(\text{酵素法})$$

$$k = 0.35(\text{日本小児腎臓病学会小児CKD対策委員会})$$

GFRの評価法としては内因性クレアチンクリアランス(CCr)あるいはイヌリンを用いたイヌリンクリアランス(Cin)検査を行うことが最も標準的であるが、日常診療において、特に小児においてはこれらの検査は煩雑であり、一般的に行うことは困難である。

小児の日常診療においては、血清Cr値と身長を用いた換算式を用いてGFRを推算するのが簡便である。これまで最も一般的に用いられてきた方法はSchwartzの式(式1)により血清Cr、身長、および年齢、性別にあった係数で算出する方法である^{4,5)}。

表1 小児の年齢別 GFR 平均値^{1-3,a)}

年齢 (性別)	平均 GFR±SD (mL/分/1.73 m ²)
1 週 (男女共通)	40.6±14.8
2~8 週 (男女共通)	65.8±24.8
8 週以上 (男女共通)	95.7±21.7
2~12 歳 (男女共通)	133.0±27.0
13~21 歳 (男子)	140.0±30.0
13~21 歳 (女子)	126.0±22.0

表2 eGFR 換算式の係数 k 値
(Schwartz 法による)^{4,5)}

年齢	k 値
1 週	早期産児 0.33 (男女共通)
	正期産児 0.45 (男女共通)
2 週~2 歳未満	0.45 (男女共通)
2~12 歳	0.55 (男女共通)
13~21 歳	男子 0.70
	女子 0.55

係数 k は表 2 に示した年齢、性別に相応する値を適用する。ただし、この式に使用される血清 Cr 値は Jaffé 法による測定値が用いられていることに注意を要する。現在、血清 Cr は酵素法で測定されており、Jaffé 法の Cr 値に換算する際は換算式 2) を利用する。

酵素法に基づく Cr 値を用いて eGFR を求める場合は、2005 年に米国で開始した大規模な小児 CKD の前向き調査 Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) 研究では、新しい Schwartz 式(式 3)を用いることが推奨されている^{6,b)}。

しかしこの式に用いる係数 0.413 は、日本の小児において新たに設定する必要があった。最近、日本小児腎臓病学会の小児 CKD 対策委員会による多施設共同研究によって、酵素法に基づく Cr 値から eGFR を求める換算式とともに、日本人小児に適した係数が設定された。これは、日本人小児を対象としたイヌリンクリアランス法による試験に基づいており、日本人小児の eGFR 計算式では、係数が 0.35 と若干低値となった(式 4)⁷⁾。

表3 日本人小児の血清 Cr 基準値 (酵素法)⁸⁾

年齢	2.50%	50.00%	97.50%
3~5(月)	0.14	0.2	0.26
6~8	0.14	0.22	0.31
9~11	0.14	0.22	0.34
1(歳)	0.16	0.23	0.32
2	0.17	0.24	0.37
3	0.21	0.27	0.37
4	0.2	0.3	0.4
5	0.25	0.34	0.45
6	0.25	0.34	0.48
7	0.28	0.37	0.49
8	0.29	0.4	0.53
9	0.34	0.41	0.51
10	0.3	0.41	0.57
11	0.35	0.45	0.58

年齢(歳)	男子			女子		
	2.50%	50.00%	97.50%	2.50%	50.00%	97.50%
12	0.4	0.53	0.61	0.4	0.52	0.66
13	0.42	0.59	0.8	0.41	0.53	0.69
14	0.54	0.65	0.96	0.46	0.58	0.71
15	0.48	0.68	0.93	0.47	0.56	0.72
16	0.62	0.73	0.96	0.51	0.59	0.74

3. 血清 Cr 正常値

正常小児(2~11 歳)

式 5) Cr 中央値 = 0.3 × 身長 (m)

正常小児(18 歳未満)

式 6 a) 男児: $y = -1.259x^5 + 7.815x^4 - 18.57x^3 + 21.39x^2 - 11.71x + 2.628$

式 6 b) 女児: $y = -4.536x^5 + 27.16x^4 - 63.47x^3 + 72.43x^2 - 40.06x + 8.778$,

y = 血清 Cr 基準値 (mg/dL),

x = 身長 (m)

正常小児(2~11 歳)

式 7) 腎機能 (%) = 血清 Cr 測定値 / 0.3 × 身長 (m) × 100 (%)

Cr は筋由来物質であることから、小児では成長に伴う体格の変化によって大きく左右される。さらに、体格には人種差があるため、わが国における小児の腎機能評価には、日本人小児を対象とした血清 Cr 基準値を用いることが望ましい。

わが国における多施設共同研究により、正常小児を対象として作成された酵素法による血清 Cr の基準値を表 3 に示す⁸⁾。

小児の Cr 値は、特に身長との関係を解析した結果、2~11 歳の Cr 正常値は、一次回帰式(式 5)によって推算することが示されている⁸⁾。

18 歳未満の全年齢小児を対象とした 5 次式(式 6 a, b)も作成されており、同様の方法により乳幼児を含めた腎機能の評価が可能である。

また、GFR と血清 Cr 値が逆数の関係にあることから、正常腎機能を 100%とした場合には、2~11 歳の腎機能(%)を式 7)にて推算することが可能である⁸⁾。

文献検索

PubMed(キーワード: estimate, GFR in children)および医学中央雑誌 Web(キーワード: 日本人小児, 腎機能)(制限: 原著)にて 2008 年 8 月~2011 年 7 月に対象期間を限定して検索を行った。それ以降必要に応じて重要な論文を採用した。文献 7 は日本小児腎臓病学会が主体となって行った日本人小児を対象とした eGFR 推算式作定を目的とした研究データであり、本項に不可欠と考えられたため引用した。

2008 年 8 月以前の文献に関しては CKD 診療ガイドライン 2009 から引用した。

参考にした二次資料

- a. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002 ; 39 : S1-S266.
- b. UpToDate. Clinical presentation and evaluation of chronic kidney disease in children (version 19.3 : January 2012)

参考文献

1. Heilbron DC, et al. Pediatr Nephrol 1991 ; 5 : 5-11.(レベル 4)
2. Coulthard MG. Early Hum Dev 1985 ; 11 : 281-92.(レベル 4)
3. Schwartz GJ, et al. J Pediatr 1984 ; 104 : 849-54.(レベル 4)
4. Schwartz GJ, et al. Pediatrics 1976 ; 58 : 259-63.(レベル 4)
5. Brion LP, et al. J Pediatr 1986 ; 109 : 698-707.(レベル 4)
6. Schwartz GJ, et al. J Am Soc Nephrol 2009 ; 20 : 629-37.(レベル 4)
7. Nagai T, et al. Clin Exp Nephrol 2013 Apr 6. [Epub ahead of print](レベル 4)
8. Uemura O, et al. Clin Exp Nephrol 2011 ; 15 : 694-9.(レベル 4)

CQ 1

小児 CKD の診断基準とステージ分類は成人と異なるか？

- 小児 CKD の診断基準・ステージ分類は成人と基本的に同様であるが、成人で考慮される尿蛋白量は現時点では評価項目としていない。

背景・目的

小児 CKD の頻度や原因は大きく異なる。しかし、以前は「慢性腎不全」として、軽度~高度の腎機能障害を一つの単語で表現していたものが、腎機能が正常な段階から徐々に低下する腎疾患の病態を表現する「CKD」が用いられるようになった点は成人と同様である。ここでは、小児 CKD が成人と同様の診断基準および進行度を考慮しステージ分類を用いることが可能か考察した。

解説

1. 小児 CKD の診断基準

小児 CKD の疫学に関する情報は乏しく、特に無症候性の CKD ステージの早い段階では腎疾患の診断さえついていない場合も多く、小児 CKD は実態も明らかではない。これは、CKD の診断基準や明確な分類がなかったことが大きな要因である。

近年(NKF-K/DOQI)から CKD の定義およびステージ分類が提唱されており、小児の CKD 診断基準も成人と同様の基準を用いる(xiii 頁参照)。以前「慢性腎不全」と診断されていた患児は、定義に基づきすべて本診断基準のなかに該当する。

表1 小児CKDのステージ分類(2歳以上)^{a)}

病期ステージ	重症度の説明	GFR mL/分/1.73 m ²	治療
1	腎障害*は存在するがGFRは正常または亢進	≥90	
2	腎障害が存在し、GFR軽度低下	60~89	移植治療が行われている場合は1-5T
3	GFR中等度低下	30~59	
4	GFR高度低下	15~29	
5	末期腎不全	<15(または透析)	透析治療が行われている場合は5D

*腎障害：蛋白尿、腎形態異常(画像診断)、病理の異常所見などを意味する。

2. 小児CKDのステージ分類

小児CKDの診断およびステージ分類を行ううえで最も重要な点は、特に乳幼児期の小児の腎機能が成熟段階にあることである。新生児期は成人の約3分の1であり2歳までにはほぼ成人と同等の腎機能に達する^{1~4a)}。したがって、2歳以上の小児CKDのステージは成人と同様にeGFRの値により分類可能である。K/DOQIガイドラインに基づく、成人と同様の小児CKDステージ分類を表1に示す¹⁾。

2歳未満の乳幼児についてはステージ分類が適応できないものの、年齢相応のeGFRまたは血清Crの正常値から、患児の腎機能の評価が可能である(小児の腎機能の正常値165頁表3を参照)。

K/DOQIガイドラインに基づけば、GFR 60 mL/分/1.73 m²が正常腎機能の50%に相当することから^{a)}、腎機能が50%を下回ればCKDステージ3以上に相当するといえる。同様に、正常腎機能の基準値をGFR 120 mL/分/1.73 m²とすれば、GFR 30 mL/分/1.73 m²(GFR: 25%)未満はCKDステージ4、GFR 15 mL/分/1.73 m²(GFR: 12.5%)未満はCKDステージ5にそれぞれ相当する。このことを用いて、年齢相応の血清Cr値から乳幼児のCKDステージの推測が可能である。2歳未満の血清Cr値によるCKDステージ分類を表2に示した⁵⁾。

3. 成人CKDステージ分類との相違点

最近KDIGOから、CKDのステージをeGFRに加え蛋白尿を合わせて評価することが提唱され、成人CKDの重症度分類として定着しつつある。小児

表2 日本人小児2歳未満血清Cr値(mg/dL)とCKDステージ(男女共通)⁵⁾

年齢	病期ステージ		
	3	4	5
3~5カ月	0.41~0.80	0.81~1.60	1.61~
6~8カ月	0.45~0.88	0.89~1.76	1.77~
9~11カ月	0.45~0.88	0.89~1.76	1.77~
1歳	0.47~0.92	0.93~1.84	1.85~

CKDにおいてもCKDステージの進行と蛋白尿の程度が相関することが知られており、CKDの進行の危険因子となることは明らかである⁶⁾。しかし、小児CKDの原因が成人とは大きく異なり、CKDステージ5に至る原因が蛋白尿を必ずしも呈さない先天性腎尿路奇形(CAKUT)が多く占めることや、eGFRに基づく小児CKDステージと蛋白尿の関連についての検討は小児ではまだ十分に行われておらず、現段階では小児CKDステージ分類に蛋白尿を評価項目として加えない。

■ 文献検索

PubMed(キーワード: proteinuria, CKD in children, glomerular filtration rate, children)(制限: all children 0~18, title)および医学中央雑誌 Web ver. 5(キーワード: 小児, 腎不全, 疫学)(制限: 原著)にて、2008年8月~2011年7月に対象期間を限定して検索を行った。2008年8月以前の文献に関してはCKD診療ガイドライン2009から引用した。

■ 参考にした二次資料

- a. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39: S1-S266.

■ 参考文献

1. Heilbron DC, et al. Pediatr Nephrol 1991; 5: 5-11.(レベル4)
2. Coulthard MG. Early Hum Dev 1985; 11: 281-92.(レベル4)
3. Schwartz GJ, et al. J Pediatr 1984; 104: 849-54.(レベル4)
4. Rhodin MM, et al. Pediatr Nephrol 2009; 24: 67-76.(レベル4)
5. Uemura O, et al. Clin Exp Nephrol 2011; 15: 694-9.(レベル4)
6. Wong CS, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 812-9.(レベル4)

CQ 2 学校検尿は小児 CKD 患者の予後改善に貢献するか？

- 学校検尿は小児 CKD 患者の早期発見に貢献しており、特に慢性糸球体腎炎の予後改善に有用である。

背景・目的

わが国では 1974 年に世界に先駆けて法制度に基づく学校検尿制度が導入されており、小児 CKD の発見契機として重要な位置を占めている。しかし、欧米では費用対効果の面から、無症候性の小児すべてを対象としたスクリーニング検査を実施することに対して異論も多い。

ここでは、わが国で実施されている学校検尿の意義を文献的に検証する。

解説

1. 学校検尿による小児 CKD 発見頻度

わが国で実施されている学校検尿における異常の頻度は小学生では血尿 0.75%，蛋白尿 0.16%，血尿 + 蛋白尿 0.04%。中学生では血尿 0.98%，蛋白尿 0.53%，血尿 + 蛋白尿 0.1% と報告されている¹⁾。小児の慢性糸球体腎炎の半数以上は学校検尿により発見されており、その多くは CKD ステージ 1 の段階で発見される^{1,2)}。

2. 学校検尿の有用性

学校検尿は、慢性糸球体腎炎の予後改善に大きく貢献している。小児 IgA 腎症の多くは学校検尿によって無症候性血尿/蛋白尿として早期に発見されており、治療法の進歩とも相まって長期予後が改善されている³⁾。また、欧米では予後不良とされている膜性増殖性糸球体腎炎について、わが国で学校検尿によって発見され 10 年以上観察された報告では、末期腎不全に至った症例はいなかったと報告されている⁴⁾。韓国や台湾においても学校検尿が実施されており、小児 CKD の早期発見に有用であることが報告されている⁵⁻⁸⁾。

学校検尿が 1974 年に開始されて以降、年次とともに

慢性糸球体腎炎による透析導入者は減少してきた。学校検尿開始前後の 1968～1980 年には小児の透析導入患者の原疾患の 49.5% を慢性糸球体腎炎が占めていたが、1980～1986 年には 33.1%，1998～2005 年には 13.9% と減少している^{a)}。さらに、1983～1999 年の末期腎不全患者の年齢別原疾患の米国との比較では、わが国では透析導入患者の高齢化が米国に比べ顕著であり、1999 年にはわが国の 45 歳未満の慢性糸球体腎炎による患者数が減少している⁹⁾。すなわち学校検尿を受けた世代において慢性糸球体腎炎による透析導入患者が減少しており、学校検尿が慢性糸球体腎炎の早期発見、早期治療に貢献したことを示唆するデータである。

しかし、その費用対効果については確立したエビデンスがなく、いまだに議論されている。特に欧米では近年、小児の肥満や高血圧が増加傾向にあり、潜在的な小児 CKD の増加も懸念されることから、無症候性患者に対する尿検査の実施については費用対効果の面で異論も多い。

文献検索

PubMed(キーワード: evaluation, microscopic hematuria, gross hematuria, proteinuria, CKD in children)および医学中央雑誌 Web ver.5(キーワード: 学校検尿, 腎不全)(制限: 会議録除く)にて、2011 年 7 月に対象期間を限定して検索を行った。2001 年 1 月～2008 年以前の文献に関しては CKD 診療ガイドライン 2009 からの引用も行った。

参考にした二次資料

- a. 服部新三郎. 小児科診療 2008 ; 97 : 281-85.

参考文献

1. Murakami M, et al. Pediatric Nephrol 1991 ; 5 : 50-3.(レベル 4)

2. Murakami M, et al. *Kidney Int* 2005; 94(Suppl): S23-7.(レベル4)
3. Kamei K, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1301-7.(レベル2)
4. Yanagihara T, et al. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 585-90.(レベル4)

5. Cho BS, et al. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 1126-8.(レベル4)
6. Lee YM, et al. *Acta Paediatr* 2006; 95: 849-53.(レベル4)
7. Park YH, et al. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1126-30.(レベル4)
8. Lin CY, et al. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 232-7.(レベル4)
9. Yamagata K, et al. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 433-43.(レベル4)

CQ 3 血尿は小児CKDの診断に有用か？

- 小児CKDにおいて、血尿は腎疾患が存在する可能性を示唆する所見の一つであり、特に肉眼的血尿は予後不良な疾患の存在を示唆する重要な所見である。

背景・目的

血尿は学校検尿のみならず、日常の小児外来診療においても遭遇する頻度の高い症状である。しかし、特に顕微鏡的な無症候性血尿は予後良好な場合が多いことから、検尿における血尿評価の意義を明確にしておくことは重要である。

ここでは、血尿の小児CKD診療における意義について文献的考察を行う。

解説

1. 小児CKDにおける血尿

血尿は小児では非常に頻度の高い症状であり、特にわが国では顕微鏡的な無症候性血尿の多くが学校検尿で発見されるが^{1,a)}、その約半数は1年以内に^{a)}、長期的にはさらに多くの症例で尿所見が消失する²⁾。IgA腎症やAlport症候群などの進行性の慢性糸球体疾患では、病初期には血尿が唯一の所見であることも多いが³⁾、この段階ではほとんどの場合治療を必要としない。このようなことから、小児の顕微鏡的な無症候性血尿の予後は一般に良好といえる。ただし、ループス腎炎にみられるように、顕微鏡的血尿の段階からすでに病理所見が重症である場合や、小児末期腎不全の原因として頻度の高い先天性尿路奇形(CAKUT)もあり⁴⁾、頻度は高くないが、重大な腎疾患が存在する可能性を常に念頭に置く必要がある。

一方肉眼的血尿は、IgA腎症など頻度の高い慢性

糸球体腎炎の急性活動期にみられる頻度が高く、またCAKUTでも高頻度に認められることから、予後不良な腎疾患の存在を示唆する重要な所見である^{4,5)}。このようなことから、血尿は小児CKDの診断の手がかりとなる重要な所見といえる。

2. 血尿の頻度

東京都予防医学協会による学校検尿の集計によれば血尿単独陽性は小学生の0.75%、中学生の0.98%であり、血尿・蛋白尿とも陽性例は小学生で0.04%、中学生の0.1%と報告されている^{a)}。学校検尿が実施されていない海外の報告においても、1回の検査によって発見される顕微鏡的血尿は6~15歳の小児の3~4%に認められるとされている^{2,3)}。しかし、わが国における学校検尿で行われるような複数回の検尿により発見される持続性血尿の頻度は1%前後に低下する³⁾。一方、肉眼的血尿は比較的頻度は低いが、救急外来を受診する小児患者の約1,000例に1例の頻度でみられる⁶⁾。

3. 鑑別診断

小児の持続性の顕微鏡的血尿の原因としては、糸球体疾患のほか高カルシウム尿症およびナットクラッカー現象の頻度が高い^{4,7,8)}。糸球体疾患としては、菲薄基底膜病、IgA腎症、Alport症候群、感染後急性糸球体腎炎などの頻度が高く、なかでも家族性良性的菲薄基底膜病の頻度が高い^{9,10)}。一方、肉眼的血尿の原因は施設の専門分野によって報告が異なり、小児病院救急外来を受診する肉眼的血尿例は、

原因として尿路感染症が約半数を占め、次いで尿道炎(11%)、腎尿路外傷(7%)、急性腎炎(4%)と報告されている⁶⁾。また小児泌尿器専門施設からの報告によれば、腎尿路外傷(15%)、尿路感染症(14%)および腎尿路異常(13%)に起因するものが多く、腎結石(7%)、悪性腫瘍(1%)と報告されている。糸球体疾患はみられていない⁵⁾。これらの施設に対し、小児腎臓病専門施設からの報告では、糸球体疾患が約30%の頻度で認められ、なかでも IgA 腎症が半数以上を占め、次いで溶連菌感染後急性糸球体腎炎が多いと報告されている。ただし、非糸球体性疾患による頻度は32%と糸球体疾患より頻度が高く、高カルシウム尿症が原因の多くを占める。また、CAKUTも肉眼的血尿の原因の3.5%程度にみられ、重要な鑑別疾患としてあげられている⁴⁾。また、血尿の原因には人種差があると考えられ、ナットクラッカー現象は日本を含むアジア地域に多く北米では比較的少ない^{4,7,8)}。悪性腫瘍(Wilms腫瘍、膀胱平滑筋肉腫)は肉眼的血尿の鑑別疾患として重要であるが、成人に比べ小児では極めて頻度は少ない⁴⁾。これらの鑑別には、尿沈渣赤血球の検鏡による糸球体性・非糸球体性の鑑別、および超音波検査などの画像検査が重要である^{b)}。

■ 文献検索

PubMed(キーワード: evaluation, microscopic hematuria, gross hematuria, children)にて2011年7月までに対象期間を限定して検索を行った。検索に加えて、委員の間で重要と思われる論文も参考とした。

■ 参考にした二次資料

- 村上睦美. 腎臓病健診の実施成績. 東京都予防医学協会年報 2011 版. 2011; 40: 18-25.
- 血尿診断ガイドライン検討委員会. 血尿診断ガイドライン. 日腎会誌 2006; 48(Suppl): 1-34.

■ 参考文献

- Murakami M, et al. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 50-3.(レベル 4)
- Dodge WF, et al. *J Pediatr* 1976; 88: 327-47.(レベル 4)
- Vehaskari VM, et al. *J Pediatr* 1979; 95: 676-84.(レベル 4)
- Bergstein J, et al. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 353-5.(レベル 4)
- Greenfield SP, et al. *Urology* 2007; 69: 166-9.(レベル 4)
- Ingelfinger JR, et al. *Pediatrics* 1977; 59: 557-61.(レベル 4)
- Park YH, et al. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1126-30.(レベル 4)
- Okada M, et al. *Clin Nephrol* 1998; 49: 35-40.(レベル 4)
- Lee YM, et al. *Acta Paediatr* 2006; 95: 849-53.(レベル 4)
- Schröder CH, et al. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 630-6.(レベル 4)

CQ 4 腎生検は小児 CKD の診断と治療に有用か？

- 腎生検は小児 CKD の重症度診断や治療方針の決定に有用である。
- 尿蛋白/Cr 比 0.5 g/g Cr 以上を呈する症例は腎生検の適応がある。
- 持続性血尿と蛋白尿(尿蛋白/Cr 比 0.2 g/g Cr 以上)が 3 カ月以上持続する症例は腎生検の適応である。

背景・目的

わが国では学校検尿の普及とともに、血尿・蛋白尿を指摘される小児に腎生検を行い、IgA 腎症などの腎疾患を早期発見し治療が行われている。実際に腎生検が小児 CKD の診断や治療に貢献しているかどうか、最近の文献を検索し検討した。

解説

1. 腎生検の適応について

腎生検の適応は「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009」と「腎生検ガイドブック」では、①持続性蛋白尿(尿蛋白/Cr 比 0.5 g/g Cr 以上が 3 カ月以上持続; 2 歳以上)、②持続性血尿 + 蛋白尿(血尿 + 尿蛋白/Cr 比 0.2 g/g Cr 以上が 3 カ月以上持続; 2 歳以上)、③ネフローゼ症候群のうち血尿、高

血圧、腎機能低下を伴う症例(微小変化型以外が疑われる症例)、先天性が疑われる症例、ステロイド抵抗性を呈する症例、④急速進行性腎炎症候群、⑤全身性エリテマトーデス、⑥紫斑病性腎炎でネフローゼ症候群、急性腎炎症候群、急速進行性腎炎症候群、持続する蛋白尿を呈する症例、となっている^{ab)}。一方で、小児では先天性腎尿路奇形(CAKUT)や体位性蛋白尿など診断に腎生検を必ずしも必要としない症例も存在する。ここでは、小児で腎生検により診断が行われている主要な疾患として、IgA腎症、紫斑病性腎炎、全身性エリテマトーデス、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)などについて、その有用性を評価した文献を検討した。

2. 慢性腎炎の腎生検の有用性について

IgA腎症では、IgA腎症国際臨床病理分類(オックスフォード分類)が成人だけでなく、小児にも有用であるかが検討されている¹⁾。この分類は、メサンギウム細胞増殖を示す糸球体が50%以上の有無(M0, 1)、管内細胞増殖の有無(E0, 1)、分節状硬化の有無(S0, 1)、尿細管萎縮/間質線維化の程度(T0, 1, 2)を基準として分類されており、小児でも重症度や予後の判断に有用と結論されている。紫斑病性腎炎では、国際小児腎臓病研究班(International Study of Kidney Disease in Children: ISKDC)の重症度分類が使用されているが、必ずしも組織障害の程度に応じた治療が適切かは明らかにされておらず、蛋白尿の程度と組織障害の重症度の双方を合わせて評価する必要があると報告されている^{2,3)}。現在のところ大規模RCTなどは存在せず、ISKDC分類が予後や治療方針の選択に有用であるかどうかを検討する必要がある。

3. 全身性エリテマトーデスの腎生検の有用性について

全身性エリテマトーデスでは尿所見の有無にかかわらずループス腎炎が認められるので、腎生検の適応であるとされている。ループス腎炎は、組織学的重症度により予後が推定されるが、治療法の進歩により腎炎予後は明らかに改善してきた。2003年に国際腎臓学会・国際腎病理学会にて改訂されたループ

ス腎炎組織分類は、エビデンスは十分ではないが、再生検によるシクロホスファミドパルス療法などの治療効果判定に有用であり、成人だけでなく小児にも有用であると考えられている^{4,5)}。今後、この分類を用いて腎炎の詳細な治療研究が発展することが期待されている。

4. ネフローゼ症候群の腎生検の有用性について

小児のネフローゼ症候群は微小変化型で多くは腎機能予後良好であり、成人と異なり大部分は腎生検の適応とならない。しかし、微小変化型以外が疑われる症例やステロイド抵抗性は腎生検の適応である。一般にステロイド抵抗性を呈するFSGSを検討した報告では、糸球体硬化の割合や尿細管間質障害が予後予測因子となりうる^{6,7)}。FSGSのtip variantは予後が良い傾向にあるとされるが、このvariantの経過も報告によりさまざまであり、腎病理診断を行い経過観察していくことが重要であるとされる⁸⁾。

5. その他

尿蛋白単独の小児CKDでは薬物治療が必要でない軽症例も少なからず存在するため、腎生検の適応や施行時期の判断は容易ではない。最近Hamaらは、尿蛋白単独の症例で0.5 g/g Cr以上が、0.5 g/g Cr以下の症例に比較して微小変化型以外の腎病変を呈する頻度が有意に高いことを報告し、0.5 g/g Cr以上を呈する症例は腎生検の適応があるとしている⁹⁾。また、2型糖尿病の小児において腎生検を施行したところ、糖尿病性腎症でなく非糖尿病性腎疾患の割合が多かったとの報告もあり、腎生検は診断や治療方針の決定に有用な検査法と考えられる。適応を考慮し適切な時期に行われる必要がある¹⁰⁾。

■ 文献検索

PubMed(キーワード: renal biopsy, proteinuria, CKD)で、2006年1月~2011年7月の期間で検索した。検索に加えて、委員の間で重要と思われる論文も参考とした。

■ 参考にした二次資料

a. 日本腎臓学会(編)。エビデンスに基づくCKDガイドライン

2009. 東京：東京医学社，2009.
b. 日本腎臓学会・腎生検検討委員会(編)．腎生検ガイドブック．東京：東京医学社，2004.

参考文献

- Coppo R, et al. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 921-7.(レベル 4)
- Ninchoji T, et al. *Pediatr Nephrol* 2011 ; 26 : 563-9.(レベル 4)
- Wakaki H, et al. *Pediatr Nephrol* 2011 ; 26 : 921-5.(レベル 4)
- Marks SD, et al. *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 : 77-83.(レベル 4)
- Askenazi D, et al. *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 : 981-6.(レベル 5)
- Abrantes MM, et al. *Pediatr Nephrol* 2006 ; 21 : 1003-12.(レベル 4)
- Paik KH, et al. *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 : 389-95.(レベル 4)
- Arias LF, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 2215-21.(レベル 4)
- Hama T, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 3186-90.(レベル 4)
- Sellers EA, et al. *Diabetes Care* 2009 ; 32 : 786-90.(レベル 4)

CQ 5 画像検査は小児 CKD の診断と治療に有用か？

- 小児 CKD，特に先天性腎尿路奇形(CAKUT)の診断と治療方針決定に画像検査は有用である可能性がある。

背景・目的

わが国や欧米では，小児 CKD ステージ 5 の原因疾患は先天性腎尿路奇形(CAKUT)が最も多い。CAKUT は腎尿路系の構造異常を呈するが，病初期から検尿を契機とした血尿，蛋白尿で発見されることは少ない。小児 CKD は乳幼児期に体重増加不良，多尿(低張尿)，尿路感染症などの精査の過程で発見されることもあるが，早期診断のための画像検査と CAKUT の重症度の評価が重要と考えられている。ここでは，画像検査の小児 CKD の診断と治療への有用性について検討した。

解説

1. 小児 CKD の診断のための画像検査

画像検査が行われるきっかけは，①腹痛や腹部腫瘍などの明らかな症状所見を伴う場合，②尿路感染症を契機に精査が行われる場合，③無症状であるが尿異常を指摘された場合に分けられる。無症状の小児 CKD の診断には画像検査が重要であり，特に閉塞性腎症，逆流性腎症，異形成・低形成腎，単腎・馬蹄腎・遊走腎，嚢胞性腎疾患で有用であるとされている。特に超音波検査は非侵襲的で，腎臓の形態・サイズを簡便にリアルタイムで評価することができる。また多発性嚢胞腎などの診断だけでなく

CAKUT の評価や追跡にも有用である。超音波では年齢ごとの正常腎サイズが検討されている。一方，膀胱尿管逆流(VUR)の有無，異形成・低形成腎における腎機能の定量的検査は超音波検査ではできない。

2. VUR に対する画像検査の意義

画像検査は日常診療で一般的に行われているが，その有効性を検証した RCT は多くない。そのなかで，VUR の画像検査を初回尿路感染症で行うべきかについての報告がある^{1,2,a)}。最近のレビューを含む欧米の報告では，胎児超音波検査の精度の向上から，尿路感染症の小児において腹部超音波検査で新規に CAKUT が診断される確率は低くなる傾向にあるが，非侵襲的であり CAKUT の有無を再確認することは重要である。一方，排泄性膀胱尿道造影や核医学検査などの精査は，超音波にて水腎症を認める場合や特殊な臨床経過を呈する場合以外は，初回尿路感染症後に積極的に勧められないとしている。ただし上部尿路感染症などを反復して認める場合は，高度の VUR の存在するリスクがあり精査が考慮される^{a)}。

3. CAKUT，嚢胞腎に対する画像検査の意義

一方，乳児に超音波によるスクリーニングで CAKUT を発見する試みに対して肯定的な研究報告が出ているが^{3,4)}，費用対効果を含めて明らかな科学

的根拠が得られておらず、今後の検証が必要である。

多発性嚢胞腎の家族歴、低出生体重児、腎障害をきたす全身疾患などを有する症例は、CKDの進行をきたす可能性があり、画像検査、特に超音波検査の有用性がNKF K/DOQIなどでも推奨されている^{5,b)}。ただし、CTやMRIは、患者への負担や医療費などの面を考慮すると超音波検査の後、必要に応じて行われるべきである⁶⁾。

現在まで、画像検査は小児CKDの診断のために有用であるというコンセンサスに沿って積極的に施行される傾向にあった。今後その有用性に関しては、適応疾患や病態、施行時期などの科学的根拠を確立する必要がある。

文献検索

PubMed(キーワード:CKD, ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging,

CAKUT, cystic kidney disease)で、2006年1月～2011年7月までの期間で検索した。検索に加えて、委員の間で重要と思われる論文も参考とした。

参考にした二次資料

- a. Subcommittee on urinary tract infection. Pediatrics 2011; 128: 595-610.
- b. Hogg RJ, et al. Pediatrics 2003; 111: 1416-21.

参考文献

1. Marks SD, et al. Pediatr Nephrol 2008; 23: 9-17.(レベル5)
2. Skoog SJ, et al. J Urol 2010; 184: 1145-51.(レベル4)
3. Yang H, et al. Nephrology 2010; 15: 362-7.(レベル4)
4. Tsuchiya M, et al. Pediatr Int 2003; 45: 617-23.(レベル4)
5. Vester U, et al. Pediatr Nephrol 2010; 25: 231-40.(レベル5)
6. Morales Ramos DA, et al. Curr Probl Diagn Radiol 2007; 36: 153-63.(レベル5)

CQ 6 分腎機能検査は小児CKDの診断と治療に有用か？

- 小児CKDにおいて分腎機能検査^{99m}Tc-MAG3は、CAKUT、特に閉塞性尿路疾患の診断、手術適応決定に有用である。

背景・目的

分腎機能とは、両側にある腎臓の機能を別に測定することである。腎機能として糸球体濾過量、有効腎血漿流量が測定される。血液および尿から算出される腎機能は両腎の機能検査であり、核医学の検査により一方ずつの機能がわかる。小児CKDの分腎機能検査を要する疾患は先天性腎尿路奇形(CAKUT)が最も多い。分腎機能検査のCAKUTの診断と治療への有用性を検討した。

解説

分腎機能検査を行う方法として、DIPやIPなどの画像検査もあるが、核医学検査として行われるのが一般的である。また核医学検査は分腎機能検査だけでなく、腎臓の形態や機能が同時に評価できるた

め、①水腎症、②腎血管性高血圧症、③腎臓の外傷、④腎臓奇形、⑤その他、腎機能障害があるときに行われている^{1,a)}。特に小児の核医学検査は、水腎症やVURの泌尿器科手術の適応を含めて検査されることが多い。腎集積機序の違いにより腎実質(尿細管)集積物質、近位尿細管分泌物(腎血漿流量測定物質)、糸球体濾過物質が用いられている。それぞれ、^{99m}Tc-DMSA、^{99m}Tc-MAG3、^{99m}Tc-DTPAが日本では使用される。^{99m}Tc-DTPAは、正確にGFRを測定できる反面、腎機能が低下している場合や2歳以下の小児の場合は、良質のカーブが得られないため、腎動態イメージングとレノグラムを同時に行うためには^{99m}Tc-MAG3が用いられることが多い^{1,2,a)}。

分腎機能検査は、CAKUT、特に小児泌尿器の代表的疾患である水腎症、閉塞性尿路疾患の診断、手術適応と治療には重要であるとされている。患側腎の初回分腎機能が40%以下に低下している症例や、

経過中に5%以上の分腎機能の低下が認められた場合、利尿レノグラムで放射性核種の洗い出し率の減少($T_{1/2}$ の延長)が手術の基準とされているが、手術の適応に関して施設間で異なることも少なくなく、現在分腎機能を含めた評価の確立が求められている³⁻⁵⁾。現在までeGFRによる腎機能の評価法が進歩し確立しつつあるが、小児に多くみられるCAKUTの分腎機能検査の有用性について、今後さらに高いエビデンスの確立が求められる。

文献検索

PubMed(キーワード: scintigraphy, renogram, CKD, hydronephrosis)で、2006年1月~2011年7月

の期間で検索した。

参考にした二次資料

- a. Gordon I, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011; 38: 1175-88.

参考文献

1. Marks SD, et al. Pediatr Nephrol 2008; 23: 9-17.(レベル5)
2. Ritchie G, et al. Pediatr Radiol 2008; 38: 857-62.(レベル5)
3. Ross SS, et al. J Pediatr Urol 2011; 7: 266-71.(レベル4)
4. Schlotmann A, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009; 36: 1665-73.(レベル4)
5. Aktas GE, Inanir S. Ann Nucl Med 2010; 24: 691-5.(レベル4)

CQ 7 小児CKDは末期腎不全の危険因子となるか？

- 小児におけるGFRの低下は末期腎不全の危険因子となる。
- GFR低下は尿中蛋白排泄量、高血圧と関連があるため、小児CKDでもそれらに対する積極的な治療介入が必要である。

背景・目的

成人では、CKDが末期腎不全の危険因子であることがすでに明らかとなっている。小児CKDでも末期腎不全に至る患者をしばしば経験する。そこで、小児CKDが末期腎不全の危険因子となるかどうか検討を行った。

解説

末期腎不全、すなわちCKDステージ5をエンドポイントとした小児CKDの観察研究はまだ少ないが、ステージ2~4の0~19歳107例を対照とした後ろ向きコホート研究によると、5年間で53.3%がステージ5へ進行している¹⁾。また、GFRが登録時の50%未満、もしくは末期腎不全をエンドポイントとしたESCAPE研究では、強化降圧治療群の30%、対照群の42%が5年以内にエンドポイントに達している²⁾。成人と同様、小児CKDも末期腎不全の危険因子である。一方、どの程度まで腎機能が低下した

場合に末期腎不全の危険因子となるかについてはまだ十分な検討がなされていない。ステージ3~5の小児143例を対象としたベルギーのコホート研究では、5年間の経過観察中に38%が末期腎不全に至り、ステージ4の症例が末期腎不全に至るリスクはステージ3の症例の8倍であることが示された³⁾。より早期のCKDステージも末期腎不全の直接の危険因子となりうるかどうかはいまだ明らかでない。

CKDの進行、すなわちGFRの低下に関する危険因子としては、成人同様いくつかの報告がある。GFRが15~59 mL/分/1.73 m²の中等症~重症小児CKD患者は、GFRが60~75 mL/分/1.73 m²の軽症小児CKD患者に比して進行リスクが有意に高かった⁴⁾。つまりGFRが低下することそのものが、CKD進行の危険因子となる。またCKiD研究では、蛋白尿の多寡とGFRの高低に有意な相関がみられた⁵⁾。すなわちGFRの低下を認めず、尿異常のみを呈するようなより早期の小児CKDでも末期腎不全の危険因子を有していると考えられる。さらにESCAPE研究では、厳格な血圧管理が小児CKDの進行抑制

につながる事が証明された²⁾。高血圧もまた小児CKD進行の危険因子となりうる。その他、貧血⁶⁾、低出生体重・未熟児出生^{7,8)}、血清カルシウム・リン値、血清アルブミン、低身長⁴⁾を危険因子にあげる報告がある。小児CKDに対しては、そのステージにかかわらず、上述のような危険因子に対して適切に介入し、GFR低下を阻止することが末期腎不全への進行抑制につながるものと考えられる。

CKDの進行リスクは原疾患にも大きく影響を受ける。小児CKDの原疾患は成人のそれとは異なり、CAKUT⁹⁾が多くを占めるが、CAKUTを原疾患とするCKDのGFR低下速度は、糸球体性疾患を原疾患とするCKDより一般に緩徐である^{3,10)}。VURを原疾患とするCKDのGFR低下速度は、さらに緩徐であるとの報告もみられる¹¹⁾。

文献検索

PubMed(キーワード:CKD, children, chronic renal failure, chronic kidney failure, end stage kidney disease, ESKD, end stage renal disease, ESRD, disease progression, risk factor, prognosis)で、2008年9月～2011年7月の期間で検索した。2008年9月

以前の文献に関してはCKD診療ガイドライン2009から引用した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Soares CM, et al. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 848-55.(レベル4)
2. ESCAPE Trial Group, et al. N Engl J Med 2009 ; 361 : 1639-50.(レベル2)
3. Mong Hiep TT, et al. Pediatr Nephrol 2010 ; 25 : 935-40.(レベル4)
4. Staples AO, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 5 : 2172-9.(レベル4)
5. Wong CS, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009 ; 4 : 821-9.(レベル4)
6. Furth SL, et al. Pediatr Nephrol 2007 ; 22 : 265-71.(レベル4)
7. Abitbol CL, et al. Pediatr Nephrol 2009 ; 24 : 1363-70.(レベル4)
8. Vikse BE, et al. J Am Soc Nephrol 2008 ; 19 : 151-7.(レベル4)
9. Ardissino G, et al. Pediatrics 2003 ; 111 : e382-7.(レベル4)
10. Furth SL, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 2132-40.(レベル4)
11. Novak TE, et al. J Urol 2009 ; 182 : 1678-81.(レベル4)

CQ 8 小児CKDはCVDの危険因子となるか？

- 小児におけるGFRの低下はCVDの危険因子となる。
- 小児CKDにおける血圧管理は、CVDリスク低減のため重要である。

背景・目的

成人CKDにおけるCVDの危険因子は、高血圧や糖尿病、喫煙などの古典的因子と貧血や蛋白尿、GFRの低下などの非古典的CKD関連因子の2つに大別され検討が進められてきた。これらの危険因子は血管内皮機能不全や血管石灰化、左室肥大の原因となり、その結果動脈硬化や心筋症などのCVDをもたらすことが知られている。小児CKDもCVDのリスクとなるかどうか検討を行った。

解説

30歳未満の若年成人を含む小児CKDステージ5D患者を対象とした研究結果によると、CVDが死因の23～57%を占め^{1～3)}、その割合は健常者に比して非常に高い。これは成人同様、小児においてもCKDがCVDのリスクとなりうることを示している。一方その内訳は心不全、不整脈、心停止、心筋症がほとんどで、成人で多くみられる冠動脈病変や脳血管障害などは少ない。特に0～4歳のCKDにおける心停止の発生頻度はほかの年齢の5～10倍のリスクである。USRDSの解析によると、腎代替療法を受け

る小児CKDがCVDにより死亡するリスクは一般小児の1,000倍である¹⁾。

小児CKDにおける古典的CVD危険因子についてはこれまでにさまざまな報告があるが、なかでも高血圧に関するものが多い。NAPRTCSからの報告によると、早期ステージのCKDの約50%、末期腎不全患者では50~75%に高血圧の合併を認め⁴⁾、CKDステージが進行するほどその有病率は有意に高いことが明らかとなっている⁵⁾。またCKiD研究によると、腎臓専門医の加療を受けているにもかかわらずコントロール不良な高血圧を17%の患者に認め⁶⁾。左室肥大を認める症例は10~49%で^{7,8)}、高血圧が独立した危険因子となることを報告したのものもある⁴⁾。また明らかな高血圧を認めない小児CKDも左室肥大を呈することが報告されていることから⁷⁾、小児CKDにおける血圧値は健常児よりもさらに低値を目指すべきとの考えもある。小児CKDにおける血圧管理は成人同様、CVDリスク低減のため非常に重要である。血管内皮機能不全は小児CKDでも比較的早期から認められることが知られている。血管の石灰化は左室肥大をもたらし、古典的CVD危険因子となりうる。その他の古典的CVD危険因子としては、黒色人種、女性、思春期患者³⁾などがあげられているが、性別や人種は報告により異なる。

小児CKDにおけるCKD関連非古典的CVD危険因子についても明らかにされつつある。小児期から腎代替療法を施行されてきた19~39歳の若年成人を対象とした研究では、健常群と比較して頸動脈内膜中膜が有意に肥厚していた。頸動脈内膜中膜肥厚と冠動脈の石灰化はともに透析期間、末期腎不全の

期間、血清Ca・リン積と有意な正の相関を認め、またCRP値とPTH値は冠動脈病変に関する独立した危険因子であった⁹⁾。さらに小児CKDステージ5Dおよび5T患者を対象とした脂質異常症に関するシステマティックレビューによると、高脂血症は14~86%、高LDL血症は29~84%、低HDL血症は19~86%の患者に合併していた。その他のCKD関連非古典的CVD危険因子についても今後の検討が待たれる。

文献検索

PubMed(キーワード:CKD, children, chronic renal failure, cardiovascular disease, disease progression, risk factor)で、2008年9月~2011年7月の期間で検索した。2008年9月以前の文献に関してはCKD診療ガイドライン2009から引用した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Parekh RS, et al. J Pediatr 2002 ; 141 : 191-7.(レベル4)
2. Groothoff JW, et al. Kidney Int 2002 ; 61 : 621-9.(レベル4)
3. Chavers BM, et al. Kidney Int 2002 ; 62 : 648-53.(レベル4)
4. Mitsnefes M, et al. J Am Soc Nephrol 2003 ; 14 : 2618-22.(レベル4)
5. Wong H, et al. Kidney Int 2006 ; 70 : 585-90.(レベル4)
6. Furth SL, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 2132-40.(レベル4)
7. Sinha MD, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 543-51.(レベル4)
8. Rinat C, et al. Nephrol Dial Transplant 2010 ; 25 : 785-93.(レベル4)
9. Oh J, et al. Circulation 2002 ; 106 : 100-5.(レベル4)

CQ 9 小児CKDは成長障害の危険因子となるか？

- 小児におけるGFRの低下は成長障害の危険因子となる。
- 小児CKDは成長ホルモン療法の良い適応である。
- 成長障害の合併リスクを軽減するには、栄養を適切に管理することが重要である。

背景・目的

小児CKDでは成長障害、特に低身長を合併をしばしば経験する。低身長は患児の精神的・心理的負担になるばかりでなく、近年では死亡率の上昇にも寄与する危険因子であるとの報告まで見受けられるようになってきている。小児CKDが成長障害のリスクとなるかどうか検討を行った。

解説

末期腎不全を含む小児CKDでは10~40%に低身長の合併を認める^{1,2)}。わが国の腹膜透析導入患者のデータでは、腹膜透析導入時に平均-2.2SDの低身長をきたしており、成長ホルモン療法を導入しなければその後も年間当たり0.25SDの喪失がみられた³⁾。USRDSの解析によると、年齢別基準値の-3SD未満の重症患者および-3SD以上-2SD未満の中等症患者は、低身長を認めないESRD患者に比して入院および死亡のリスクが有意に高かった。また5年生存率はそれぞれ85%、90%で、低身長を認めない末期腎不全患者より有意に生存率が低かった⁴⁾。低身長を合併したCKD患者の身体関連QOLは、健常児に比して有意に低いことも明らかとなっている⁵⁾。CKDにおける低身長はもはや容姿にかかわる問題だけではすまされない重大な合併症と捉えるべきである。

CKDの進行は成長障害の危険因子となりうる。CKiD研究によると、GFRが30 mL/分/1.73 m²未満の患者は、GFRが50 mL/分/1.73 m²を超える患者に比して成長障害の有病リスクが3倍になることを明らかにした⁶⁾。CKDステージが進行するほど成長障害の有病率は高くなる。NAPRTCSの報告では、ヘマトクリット値33%未満の貧血、高年齢児、原疾

患(低形成・異形成腎)、残存腎機能低値は独立した低身長の危険因子であったが、アシドーシス、血清Ca・リン値、血清アルブミン値およびPTH値は低身長の子測因子にはなりえなかった²⁾。CKDでは成長ホルモンやインスリン様成長因子に抵抗性を示し、これはCKDが進行するほどより顕著となることも明らかとなっている。すなわち小児CKDは成長ホルモン療法の良い適応である。

一方、生後6カ月までにCKDステージ5Dに至り、2年以上生存しえたCKD患者を対象としたコホート研究では、早期に経腸栄養を導入することで身長のSDスコアは1歳以降に改善がみられることが明らかとなった⁷⁾。この結果は、乳児期から幼児期早期の身長獲得には、栄養状態とより密接な関係があることを示唆する。低身長の合併リスクを軽減するには、成長ホルモン療法や栄養状態を含めCKDを適切に管理することが重要である。

■ 検索式、参考にした二次資料

PubMed(キーワード:CKD, children, chronic renal failure, growth failure, failure to thrive, risk factor)で、2008年9月~2011年7月の期間で検索した。2008年9月以前の文献に関してはCKD診療ガイドライン2009から引用した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. Wong H, et al. *Kidney Int* 2006; 70: 585-90.(レベル4)
2. Seikaly MG, et al. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 793-9.(レベル4)
3. 和田尚弘. 小児PD研究会誌2000; 13: 32-5.(レベル4)
4. Furth SL, et al. *Pediatr Nephrol* 2002; 6: 450-5.(レベル4)
5. Gerson AC, et al. *Pediatrics* 2010; 125: e349-457.(レベル4)
6. Furth SL, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2132-40.(レベル4)
7. Kari JA, et al. *Kidney Int* 2001; 57: 1681-7.(レベル4)

17

小児 CKD の治療

小児 IgA 腎症の治療

1. 治療の原則

小児 IgA 腎症の腎機能予後は必ずしも良好ではなく、重症度は、顕微鏡的血尿のみの軽症例から急速進行性腎炎を呈する重症例まで幅広い。また小児においては、薬剤の副作用による成長障害などを考慮したうえでの長期にわたる管理が必要である。

小児 IgA 腎症に対する治療方針は、組織学的重症度からその腎機能障害を推定して決定する^{1,a)}。ここでは、巣状メサンギウム増殖を示すものを組織学的軽症例、びまん性メサンギウム増殖(中等度以上のメサンギウム増殖、半月体形成、癒着、硬化病変のいずれかの所見を有する糸球体が全糸球体 80%以上)を示す、または半月体形成を 30%以上の糸球体に認めるものを組織学的重症例と分類する。

2. 組織学的軽症例の治療

小児 IgA 腎症の組織学的軽症例には、蛋白尿を減少させ IgA 腎症の進行を抑制することが示されている ACE 阻害薬を第一選択薬として推奨する。ARB は蛋白尿減少効果が示唆されており、組織学的軽症例の治療として検討してもよいと考える。

1) RA 系阻害薬

海外での小児を含む若年の IgA 腎症を対象とした ACE 阻害薬ベナゼプリルの RCT²⁾では、主要評価項目である CCr の 30%低下については、両群間で有意差が示されていないものの、ベナゼプリル群がプラセボ群に比較して CCr の 30%低下またはネフローゼ状態の蛋白尿の発現を減少させ、IgA 腎症の進行を抑制することが示されている。国内小児 IgA 腎症 40 例を対象としたリシノプリル 2 年間投与の単群介入試験³⁾では、投与終了時の蛋白尿消失割合は

80.9%、重篤な有害事象は発現しなかったと報告されている。

ARB については、RCT の報告はないが、小児 IgA 腎症を含む小児 CKD 52 例を対象とした研究⁴⁾により、ロサルタンの蛋白尿減少効果が示唆されており、組織学的軽症例の治療として検討してもよいと考える。

ACE 阻害薬と ARB の併用療法は、高度蛋白尿を呈する小児 IgA 腎症や ACE 阻害薬投与下で蛋白尿が減少しない小児 IgA 腎症に対する小規模なケース・シリーズ^{5,6)}により、蛋白尿減少効果が示唆されているのみで、組織学的軽症例の治療法として推奨できないと考える。現在国内で、巣状メサンギウム増殖を示す小児 IgA 腎症を対象としたリシノプリル単独療法と、リシノプリル+ロサルタン併用療法の有効性と安全性の RCT が実施中である。

小児 IgA 腎症に対し ACE 阻害薬や ARB を使用する際には、国内の小児の降圧薬としての投与量を参考とする(17 章 CQ5 参照)。ACE 阻害薬や ARB は少量で開始し、副作用に注意しながら増量する。妊娠または妊娠している可能性のある女性に対する RA 系阻害薬の投与については、「腎疾患患者の妊娠に関する診療ガイドライン」(仮称)を参照する。

2) その他

副腎皮質ステロイド薬による治療は、その副作用から軽症例には行うべきでなく、臨床的または組織学的重症例に限定して行うべきである^{c)}。

扁桃摘出術は、肉眼的血尿を繰り返す場合、特に頻回の扁桃炎の既往がある場合に行われることがある。しかしながら、後ろ向きコホート研究が多く、副腎皮質ステロイド薬が併用されていることがほと

表 多剤併用療法

(1) プレドニゾロン
2 mg/kg/日(最大量 80 mg/日)分3連日投与4週間、その後2 mg/kg分1隔日投与4週間、1.5 mg/kg分1隔日4週間、1.0 mg/kg分1隔日9カ月、0.5 mg/kg分1隔日12カ月で終了とする。
(2) 免疫抑制薬
アザチオプリン 2 mg/kg/日(最大量 100 mg)分1、またはミゾリピン 4 mg/kg/日(最大量 150 mg)分1または分2年間投与
(3) 抗凝固薬
ワルファリン分1朝 2年間投与。トロンボテストで20~50%となるよう投与量を調節すること。
(4) 抗血小板薬
ジピリダモール 3 mg/kg/日 分3で開始し、副作用がなければ6~7 mg/kg/日(最大量 300 mg)に増量して2年間投与

らんで、有効性の評価が困難であり、組織学的軽症例に対しては、頻回の扁桃腺炎の既往、高度蛋白尿などの危険因子がない場合は、まず内科的な治療が推奨される^{d)}。

3. 組織学的重症例の治療

組織学的重症例に対する治療として、副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、抗凝固薬、抗血小板薬の4剤による多剤併用療法(表)は、蛋白尿を減少させ、糸球体硬化の進行を抑制し、腎機能障害の進行を抑制するため推奨する。

多剤併用療法は、日本人小児 IgA 腎症の組織学的重症例を対象とした RCT 2 件^{7,8)}、単群介入試験 1 件⁹⁾により、蛋白尿を減少させ、糸球体硬化の進行抑制効果が示されている。ミゾリピンを使用した多剤併用療法は、アザチオプリンを使用した多剤併用療法の効果と遜色ないと考えられる⁹⁾。1976~2004 年に診断された日本人小児 IgA 腎症 500 例を対象としたコホート研究¹⁾と、多剤併用療法と抗凝固・抗血小板薬治療との RCT に参加した日本人小児 IgA 腎症の組織学的重症例 78 例を対象としたコホート研究¹⁰⁾により、組織学的重症例の長期腎機能予後は、多剤併用療法の導入によって改善していることが報告されている。

扁桃摘出術は、日本人小児 IgA 腎症の組織学的重症例 32 例を対象とした RCT 1 件¹¹⁾が報告されている。扁桃摘出術後に副腎皮質ステロイド薬+ステロ

イドパルス+抗凝固薬+抗血小板薬から成る多剤併用療法が行われており、扁桃摘出術単独の有効性を評価することは難しい。現在、国内で10歳以上の重症IgA腎症を対象とした扁桃摘出術+ステロイドパルス療法とステロイドパルス単独療法のRCTが実施されており、扁桃摘出術の臨床上的位置づけが明らかになることが期待される。扁桃摘出術には術後の出血の危険性、疼痛などの問題点があること、さらに小児では扁桃腺は免疫系に作用していることを考慮し、リスクとベネフィットを十分勘案したうえで、小児患者に扁桃摘出術を行うべきである。

文献検索

PubMed(キーワード: IgA nephropathy, therapy)で、2011年7月までの期間で検索した。検索に加えて、委員の間で重要と思われる文献を加えた。

参考にした二次資料

- 日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会. 小児 IgA 腎症治療ガイドライン 1.0 版. <http://www.jspn.jp/pdf/Iga.pdf>.
- The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413-46.
- UpToDate. Treatment and Prognosis of IgA Nephropathy.
- Hogg RJ. Idiopathic immunoglobulin A nephropathy in children and adolescents. Pediatr Nephrol 2010; 25: 823-9.

参考文献

- Yata N, et al. Pediatr Nephrol 2008; 23: 905-12.(レベル 4)
- Coppo R, et al. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 1880-8.(レベル 2)
- Nakanishi K, et al. Pediatr Nephrol 2009; 24: 845-9.(レベル 4)
- Ellis D, et al. J Pediatr 2003; 143: 89-97.(レベル 4)
- Bhattacharjee R, et al. Eur J Pediatr 2000; 159: 590-3.(レベル 5)
- Yang Y, et al. Clin Nephrol 2005; 64: 35-40.(レベル 5)
- Yoshikawa N, et al. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 101-9.(レベル 2)
- Yoshikawa N, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 511-7.(レベル 2)
- Yoshikawa N, et al. Pediatr Nephrol 2008; 23: 757-63.(レベル 4)
- Kamei K, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 1301-7.(レベル 4)
- Kawasaki Y, et al. Pediatr Nephrol 2006; 21: 701-6.(レベル 2)

小児ネフローゼ症候群(巣状分節性糸球体硬化症を含む)の治療

1. 治療の原則

小児特発性ネフローゼ症候群の初発時の第一選択薬は、副腎皮質ステロイド薬(プレドニゾロン経口投与)である。

小児特発性ネフローゼ症候群は90%以上が微小変化型で、残りが巣状分節性糸球体硬化症(以下FSGS)とメサングウム増殖型である^{a)}。小児特発性ネフローゼ症候群のほとんどは、ステロイド感受性であり¹⁾、初発時には腎生検による組織診断を行わずにプレドニゾロン経口投与を開始する^{b)}。ただし、以下の(1)~(5)のいずれかに該当する場合は、腎生検による組織診断を行ったうえでの治療開始が望ましい。

- (1) 1歳未満の先天性または乳児ネフローゼ症候群
- (2) 持続的尿管, 肉眼的尿管を認める
- (3) 高血圧または腎機能障害を認める
- (4) 腎外症状(発疹, 紫斑など)を認める
- (5) 低補体血症を認める

ステロイド感受性の腎機能予後は良好で、末期腎不全や腎不全をきたすことはほとんどない²⁾。ステロイド感受性患者の約30%は初発時治療後に再発を認めないが、約40~50%が頻回再発型(初発時寛解から半年以内に2回以上の再発または任意の1年間に4回以上の再発を認める)やステロイド依存性(プレドニゾロンの減量中または中止後2週間以内に2回連続して再発を認める)に移行する²⁾。頻回再発型やステロイド依存性患者では、肥満, 成長障害, 高血圧, 糖尿病, 骨粗鬆症, 緑内障, 白内障など, 副腎皮質ステロイド薬による副作用が発現しやすい。そのため、寛解を維持し副腎皮質ステロイド薬を減量中止する目的で、免疫抑制薬治療を行う。

ステロイド抵抗性(4週間以上のプレドニゾロン60 mg/m²連日投与でも完全寛解しないもの)の腎機能予後は不良で、FSGSの場合10年間で約40%が末期腎不全へと進行する³⁾。

2. ネフローゼ症候群の初発時治療

初発時治療として、副腎皮質ステロイド薬(プレドニゾロン経口投与)を国際法(8週投与)または長期投与法(3~7カ月投与)で行うことを推奨する。

初発時治療は、1960年代に国際小児腎臓病研究班(International Study of Kidney Diseases in Children; ISKDC)が提唱した国際法(8週投与: ①60 mg/m²/日 分3連日投与4週間, ②40 mg/m²/日 朝1回隔日投与4週間)が広く行われてきた^{1,2)}。しかし、本投与方法では全体の約40~50%が頻回再発型やステロイド依存性となり、副腎皮質ステロイド薬による副作用が問題となる。そこで、長期投与法が検討され良好な成績が報告されている^{4~8)}。コクランレビューでは、初発時治療として長期投与法(3~7カ月投与)は、国際法と比較して初発時治療後1~2年間の再発リスクを減らす(RR: 0.70, 95% CI: 0.58~0.84)と結論されているが、これまでの臨床試験は、被験者数が少なく、成長障害や骨粗鬆症など副腎皮質ステロイド薬の副作用の評価や品質管理が不十分であるなどの問題がある^{c)}。現在、国内で国際法と長期投与法(6カ月投与)のRCTが実施されている。

3. ネフローゼ症候群の再発時治療法

再発時のプレドニゾロン経口投与に関する臨床研究はほとんどない。現時点では、再発時治療として、国際法または国際法変法を行うことを推奨する。

コクランレビューでは、隔日投与を長期に行う長期漸減療法は、国際法[①60 mg/m²/日 分3連日投与, 尿蛋白消失確認後3日まで(ただし4週間を超えない), ②40 mg/m²/日 朝1回隔日投与4週間]よりも有効であるとしているが^{c)}、長期漸減療法により副作用の頻度や重症度が増加しないかどうかは明らかではない。実際の臨床現場では国際法よりも隔日投与期間が長い国際法変法[①~④まで順次投与, ①60 mg/m²/日 分3連日投与, 尿蛋白消失確認後3日まで(ただし4週間を超えない), ②60 mg/m²/日 朝1回隔日投与2週間, ③30 mg/m²/日 朝1回隔日

投与2週間、④15 mg/m²/日 朝1回隔日投与2週間]が一般的である^{b)}。

4. 小児頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する治療

小児頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する治療薬として、シクロスポリンとシクロホスファミドを推奨する。難治性の頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対しては、ミコフェノール酸モフェチルやリツキシマブを治療の選択肢の一つとして検討してもよいと考える。

1) シクロスポリン

コクランレビューでは、シクロスポリンは、頻回再発型・ステロイド依存性に対し寛解維持療法として有用であるとされている^{d)}。シクロスポリンの投与量は、血中濃度をモニタリングして調節する。サンディミュン[®]の国内小児頻回再発型44例を対象とした血中トラフ値による投与量調節群(血中トラフ値80~100 ng/mLで6カ月間、60~80 ng/mLで18カ月間)と2.5 mg/kg投与群(血中トラフ値80~100 ng/mLで6カ月間、2.5 mg/kgで18カ月間)のRCTでは、血中トラフ値による投与量調節群は2.5 mg/kg投与群よりも寛解維持効果に優れている(50% vs. 15%, p=0.006)と報告されている⁹⁾。また国内小児頻回再発型62例を対象とした単群介入試験により、この血中トラフ値による投与量調節法は、ネオーラル[®]でも有効で安全性が高いことが示唆されている[寛解維持率58.1%(95% CI: 45.8-70.3)、腎毒性8.6%]¹⁰⁾。

腎移植領域で普及しつつあるC2(投与後2時間血中濃度)による投与量調節方法の有効性と安全性については、現在国内でRCTにより検討中である。

シクロスポリンには、投与中止すると早期に再発する可能性が非常に高いという特徴がある^{11,12)}。またシクロスポリンは、腎毒性(慢性腎障害)や神経毒性(白質脳症)などの重篤な副作用を有し注意を要する。慢性腎障害の診断は尿検査や血液検査では不可能で腎生検が必要である。国内小児頻回再発型37例を対象としたサンディミュン[®](目標血中トラフ値を100 ng/mL)のコホート研究では、2年以上の長期投与が慢性腎障害の危険因子であると報告されてい

る¹³⁾。また、海外小児ステロイド依存性53例を対象としたシクロスポリンのC2による投与量調節方法のコホート研究では、高用量(C2>600 ng/mL)が危険因子であると示されている¹⁴⁾。

2) シクロホスファミド

コクランレビューでは、頻回再発型・ステロイド依存性に対するシクロホスファミドは、プレドニゾン単独投与と比較して6~12カ月間の再発リスクを減らす(RR: 0.44, 95% CI: 0.26-0.73)ことが示されている^{d)}。成人を含む頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群73例を対象としたシクロホスファミド(2.5 mg/kg/日, 8週間)とシクロスポリン(成人: 5 mg/kg/日, 小児: 6 mg/kg/日, 9カ月間, 漸減3カ月間)のRCTでは、9カ月時の寛解維持割合は群間差がなく、どちらも有効で安全な治療であると結論している¹⁵⁾。一方、シクロホスファミドはステロイド依存性には有効でないとする報告もあるが、ステロイド依存性の程度やシクロホスファミドの投与期間(8週間, 12週間)が影響している可能性が示唆されている^{16~18)}。

シクロホスファミドには、骨髄抑制、肝機能障害、出血性膀胱炎、性腺機能障害や催腫瘍性などの副作用の問題があり、特に男性では累積投与量が300 mg/kgを超えると高率に乏精子症を発症するとされており¹⁹⁾、累積投与量は300 mg/kg以内にとどめるべきである。

3) ミコフェノール酸モフェチル

ミコフェノール酸モフェチルは、難治性の頻回再発型・ステロイド依存性に対する有効性が示唆されている^{20~25)}。ミコフェノール酸モフェチルは、わが国ではネフローゼ症候群に対し保険適用はない。今後、大規模なRCTなどによりその有効性と安全性が評価されることが必要である^{e)}。

4) リツキシマブ

リツキシマブは、難治性の頻回再発型・ステロイド依存性に対する有効性が示されてきている^{26~31)}。リツキシマブはネフローゼ症候群に対し保険適用がない。適切な患者選択、リツキシマブの用法・用量、有効性と安全性を評価するためのRCTの実施が求められている。海外ではシクロスポリン依存性の難治性患者を対象としたRCTが実施中である。国内

でも適応拡大を目指した RCT が実施されている。リツキシマブには進行性多発性白質脳症、B 型肝炎のキャリアー再活性化に伴う劇症肝炎など重大な副作用があり、リツキシマブを使用する際は、患者の病状およびリスクとベネフィットを考慮し、患者（保護者）に事前に十分に説明し同意を得ることが不可欠である。

5. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する治療

小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する寛解導入療法として、シクロスポリンとメチルプレドニゾロン大量静注療法(1~10クール)を推奨する。メチルプレドニゾロン大量静注療法については、今後適応基準が明確にされる必要がある。

1) シクロスポリン

コクランレビューでは、シクロスポリンはステロイド抵抗性に対する寛解導入療法として有効であるとされている^{f)}。

国内小児ステロイド抵抗性 35 例(微小変化型/メサンギウム増殖型 28 例, FSGS 7 例)を対象とした単群介入試験³²⁾では、微小変化型/メサンギウム増殖型にシクロスポリン(トラフ値 120~150 ng/mL で3カ月間, 80~100 ng/mL で9カ月間, 60~80 ng/mL で12カ月間) + プレドニゾロン投与(1 mg/kg/日 分3連日投与4週間, 1 mg/kg/回 隔日投与5週目~12カ月)を, FSGS にこれら2剤に加えてメチルプレドニゾロン大量静注療法(5クール)を行い, それぞれ 82.1% (23/28 例), 85.7% (6/7 例) と高い寛解率を示したと報告されている。

2) ステロイドパルス療法

メチルプレドニゾロン大量静注療法の RCT の報告は存在しない。臨床研究^{33,34)}によりメチルプレドニゾロン大量静注療法の有効性が示唆され、日本小児腎臓病学会評議員の属する大半の施設で、シクロスポリンとメチルプレドニゾロン大量静注療法(1~10クール)が併用されている^{b)}。国内小児ステロイド抵抗性 35 例(微小変化型/メサンギウム増殖型 28 例, FSGS 7 例)を対象とした単群介入試験³²⁾では、FSGS 7 例にメチルプレドニゾロン大量静注療法(5クール) + シクロスポリン + プレドニゾロン投与を

行い、85.7% (6/7 例) と高い寛解率を示したと報告されている。現在国内で、メチルプレドニゾロン大量静注療法の必要性を評価するため、シクロスポリン + メチルプレドニゾロン大量静注療法とシクロスポリン投与の RCT が実施されている。

文献検索

PubMed(キーワード: idiopathic nephrotic syndrome and initial therapy, Nephrotic syndrome and cyclosporine, Nephrotic syndrome and mycophenolate, Nephrotic syndrome and tacrolimus, nephrotic syndrome and rituximab)で、2011年7月までの期間で検索した。検索に加えて、委員の間で重要と思われる文献を加えた。

参考にした二次資料

- UpToDate. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children.
- 日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会. 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版. 日腎会誌 2008; 50: 31-41.
- Hodson EM, et al. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. The Cochrane Database of Syst Rev 2010: CD001533.
- Hodson EM, et al. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. The Cochrane Database of Syst Rev 2010: CD002290.
- Pediatric Nephrology 6th ed. Idiopathic nephrotic syndrome in children: Clinical Aspects, 667-702.
- Hodson EM, et al. Intervention for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. The Cochrane Database of Syst Rev 2010: CD003594.

参考文献

- International Study of Kidney Disease in Children. J Pediatr 1981; 98: 561-4.(レベル 4)
- Tarshish P, et al. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 769-76.(レベル 4)
- Cattran DC, et al. Am J Kidney Dis 1998; 32: 72-9.(レベル 5)
- Ueda N, et al. J Pediatr 1988; 112: 122-6.(レベル 2 per protocol 解析)
- Ehrlich JH, et al. Eur J Pediatr 1993; 152: 905-12.(レベル 2 per protocol 解析)
- Ksiazek J, et al. Acta Pediatr 1995; 84: 889-93.(レベル 2 per protocol 解析)
- Bagga A, et al. Pediatr Nephrol 1999; 13: 824-7.(レベル 2 per protocol 解析)
- Hiraoka M, et al. Am J Kidney Dis 2003; 41: 1155-62.(レベ

- ル 2)
9. Ishikura K, et al. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 1167-73.(レベル 2)
 10. Ishikura K, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 3956-62.(レベル 4)
 11. Niaudet P, et al. *J Am Soc Nephrol* 1994 ; 4 : 1049-56.(レベル 4)
 12. Ishikura K, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 1573-83.(レベル 4)
 13. Iijima K, et al. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 1801-5.(レベル 4)
 14. Kengne-Wafo S, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 1409-16.(レベル 5)
 15. Ponticelli C, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1933 ; 8 : 1326-32.(レベル 2)
 16. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *N Engl J Med* 1982 ; 306 : 451-4.(レベル 2)
 17. Zagury A, et al. *Pediatr Nephrol* 2011 ; 26 : 915-20.(レベル 4)
 18. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Arch Dis Child* 1987 ; 62 : 1102-6.(レベル 3)
 19. Latta K, et al. *Pediatr Nephrol* 2001 ; 16 : 271-82.(レベル 4)
 20. Bagga A, et al. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : 1114-20.(レベル 4)
 21. Novak I, et al. *Pediatr Nephrol* 2005 ; 20 : 1265-8.(レベル 4)
 22. Hogg RJ, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 1173-8.(レベル 4)
 23. Fujinaga S, et al. *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 : 71-6.(レベル 4)
 24. Afzal K, et al. *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 : 2059-65.(レベル 4)
 25. Dorresteijn EM, et al. *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23 : 2013-20.(レベル 2 per protocol 解析)
 26. Guignon V, et al. *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23 : 1269-79.(レベル 4)
 27. Kamei K, et al. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 1321-8.(レベル 4)
 28. Prytuła A, et al. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 461-8.(レベル 5)
 29. Sellier-Leclerc AL, et al. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 1109-15.(レベル 4)
 30. Gulati A, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 2207-12.(レベル 4)
 31. Ravani P, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1308-15.(レベル 2 per protocol 解析)
 32. Hamasaki Y, et al. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 2177-85.(レベル 4)
 33. Ehrlich JH, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 2183-93.(レベル 4)
 34. Mori K, et al. *Pediatr Nephrol* 2004 ; 19 : 1232-6.(レベル 5)

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

CQ 1

運動制限は小児 CKD の腎機能障害の進行を抑制するため推奨されるか？

推奨グレード C2 運動制限が小児 CKD 患者の腎機能障害の進行を抑制するか明らかではないため、推奨しない。

背景・目的

CKD において、運動後に一過性に蛋白尿が増加し、逆に安静にすることによって蛋白尿が減少することはしばしば経験されるが、このことが長期的な腎機能障害の進行に影響するかどうかは不明である。そこで、運動制限または運動負荷が小児 CKD の腎機能障害の進行に影響を与えるかについて検討した。

解説

運動が小児 CKD の腎機能障害の進行に影響を与えるかは明らかではない。蛋白尿が軽度で腎機能の安定している慢性糸球体腎炎や寛解中のネフローゼ症候群においては、エビデンスレベルが低いながらも後述の知見があるため、CKD 診療ガイドライン改訂委員会(小児サブグループ)での討論の結果、全員のコンセンサスで推奨グレードは C2 とした。しかしながら、激しい運動部活動による長期的な腎への影響や、高度蛋白尿を呈する慢性糸球体腎炎、FSGS における運動負荷の影響については明らかではない。また、高度の浮腫やコントロールされていない高血圧、溢水による心不全、抗凝固療法中などでは、病状に応じた運動制限が必要であろう。一方で、運動制限は精神的なストレスも含めて患児の QOL を低下させたり、副腎皮質ステロイド薬による肥満や骨粗鬆症、ひいては脊椎圧迫骨折を助長する可能性があり、過度の運動制限は重大な副作用をもたらすことを念頭におく必要がある。現状では、これらのことを総合的に考慮して、個々の症例の病勢をみながら運動処方をしていくべきであろう。

1. 運動が小児 CKD に与える短期的な影響

IgA 腎症を中心とする小児の慢性糸球体腎炎を対象とした国内の小規模な研究では、トレッドミルや体育の授業といった運動負荷によって蛋白尿の増加を認めたとする報告があるが¹⁾、蛋白尿の増加度は対照群と同等であったとする報告もある^{a)}。また、CCr は立位負荷や運動負荷で有意に低下し^{2a)}、尿中ナトリウム排泄は減少したとする報告がある²⁾。これらの変化は負荷直後のみのデータであるが、CKD ステージ 2~3 の若年成人 6 例(慢性糸球体腎炎 5 例と多発性嚢胞腎 1 例、年齢 19~39 歳)を対象とした自転車エルゴメーター負荷試験の報告では、負荷直後に GFR が有意に低下したものの、30~60 分後には元のレベルに回復した³⁾。ただし、対照群(健康成人)でみられた自由水クリアランスの低下は疾患群では認められず、運動中あるいは運動後の水分補給が通常よりも多く必要であることが示唆された³⁾。一方、水泳に関しては、慢性糸球体腎炎およびネフローゼ症候群を対象とした報告において CCr と尿中ナトリウム排泄がともに上昇しており⁴⁾、運動の種類によって腎臓に与える影響が異なる可能性がある。

Fuiano らは若年成人の IgA 腎症 10 例(年齢 33.1 ± 4.23 歳)において、トレッドミル負荷直後の尿蛋白量と 1 日尿蛋白量について解析した。その結果、トレッドミル負荷前、60 分後、120 分後の尿蛋白量はそれぞれ 0.76 ± 0.21 , 1.55 ± 0.28 , 0.60 ± 0.11 mg/分/100 mL GFR であり、負荷後 120 分でベースラインの蛋白尿量に回復していた。また負荷による 1 日尿蛋白量の増加は認められなかった⁵⁾。これらのことから、CKD における運動による蛋白尿や GFR の変化はごく一過性のものであるといえる。

2. 運動が小児CKDに与える長期的な影響

Furuseらは小児のIgA腎症とメサングウム増殖性腎炎(非IgA腎炎)の40例を運動制限群(腎疾患管理指導表のB~C)と運動負荷群(同D~E)に分け、1~1.5年間の観察を行った。その結果、CCrと尿所見の変化は両群間で有意差はみられなかった⁶⁾。ただし、カロリーカウンターから求めた運動負荷群の日常運動量は軽度の運動に相当するものであった。

またネフローゼ症候群の再発については、水泳参加の有無とは関係しないという報告がある⁷⁾。

文献検索

2011年7月にPubMed(キーワード: exercise, renal function, chronic kidney disease, children, young adult)にて対象期間を制限せずに検索を行っ

た。また、医学中央雑誌(キーワード: 運動負荷, 腎疾患, 小児)にて対象期間を全年として検索を行った。

参考にした二次資料

- a. 上辻秀和, 他. 小児科臨床 1995; 48: 995-9. (レベル4)

参考文献

1. 伊藤加壽子. 日児誌 1989; 93: 875-83. (レベル4)
2. 古瀬昭夫, 他. 日児誌 1989; 93: 884-9. (レベル4)
3. Taverner D, et al. Nephron 1991; 57: 288-92. (レベル4)
4. Nagasaka Y. Nihon Jinzo Gakkai Shi 1986; 28: 1465-70. (レベル4)
5. Fuiano G, et al. Am J Kidney Dis 2004; 44: 257-63. (レベル4)
6. Furuse A, et al. Nihon Jinzo Gakkai Shi 1991; 33: 1081-7. (レベル3)
7. 長坂裕博, 他. 日児誌 1986; 90: 2737-41. (レベル4)

CQ 2

たんぱく質摂取制限は小児CKDの腎機能障害の進行を抑制するため推奨されるか？

推奨グレード **C2** 小児CKDではたんぱく質摂取制限による腎機能障害進行の抑制効果は明らかではなく、推奨しない。

背景・目的

成人CKDではたんぱく質摂取制限(以下、たんぱく質制限)による腎機能保持効果が指摘されているが、小児におけるエビデンスは少ない。また、成長途上にある小児では、たんぱく質制限による成長への影響が懸念される。ここでは小児の保存期CKDにおいて、たんぱく質制限が腎機能障害の進行を抑制するかどうかについて検討した。また、たんぱく質制限が成長障害を引き起こすかについても検討した。

解説

海外のRCTの結果からは、小児CKD(ステージ3以上)におけるたんぱく質制限の有効性は否定的である。またK/DOQIガイドラインの推奨量も参考に

表 小児の蛋白質の食事摂取基準(g/日)(資料aより抜粋)

年齢	男性		女性	
	推奨量	目安量	推奨量	目安量
0~5(月)		10		10
6~8(月)		15		15
9~11(月)		25		25
1~2(歳)	20		20	
3~5(歳)	25		25	
6~7(歳)	30		30	
8~9(歳)	40		40	
10~11(歳)	45		45	
12~17(歳)	60		55	

すると、日本人小児CKD(ステージ3以上)におけるたんぱく質摂取量の目標は厚生労働省の呈示する「日本人の食事摂取基準」に準じるのが現時点で妥当と思われる(表)^{a)}。ただし、この推奨は事実上のたんぱく質制限となる可能性があることと、専門チー

ムによる指導のもとに適正な栄養管理がなされた場合、たんぱく質制限によって腎機能障害の進行が抑制できる可能性も否定できないことから、CKD 診療ガイドライン改訂委員会(小児サブグループ)で討論した結果、全員のコンセンサスで推奨グレードは C2 とした。一方、たんぱく質制限によって血清尿素窒素/Cr 比が改善するのは事実であり^{1~4)}、高リン血症や進行した高窒素血症に対するたんぱく質制限は有効と考えられる。

1. たんぱく質制限による腎機能障害の進行抑制効果

小児の保存期 CKD(ステージ 3 以上)におけるたんぱく質制限の有効性に関しては、最も大規模な多施設共同 RCT が 1997 年に Wingen らによって報告された⁵⁾。これによると、たんぱく質摂取量を 0.8~1.1 g/kg/日に制限しても、3 年間の観察期間において CCr の減少度はコントロール群と有意差を認めなかった。2007 年のコクランレビューでも、この報告ともう一つの小規模な RCT¹⁾を引用して、たんぱく質制限は小児 CKD の腎機能障害の進行を抑制する明らかな効果はないと結論している^{b)}。ほかにも同様の結果を示す RCT が存在する²⁾。ただし Wingen らによる報告では、尿中尿素窒素から計算したたんぱく質摂取量は制限群において WHO 推奨値の 141%(コントロール群では 181%、有意差についての記載なし)であり⁵⁾、結果として十分なたんぱく質制限になっていない可能性がある。

一方で、対照群のない観察研究ではあるが、単施設で栄養管理の専門家の協力のもとたんぱく質制限を行った結果、腎機能低下の速度が改善したという報告がある^{3,4)}。

2. 小児 CKD におけるたんぱく質摂取推奨量

上述のように、小児 CKD においてはたんぱく質制限による腎機能保持効果は証明されていない。K/DOQI ガイドラインでは、小児 CKD のたんぱく質摂取量はステージ 3 で食事摂取基準の 100~140%、ステージ 4~5 で 100~120% を推奨している^{c)}。これらのことを踏まえると、日本人小児 CKD (ステージ 3 以上)におけるたんぱく質摂取量の目標は厚生労働省の「日本人の食事摂取基準」(表)^{a)}に準

じるのが現時点では妥当と思われる。ただし、K/DOQI ガイドラインで指摘されているように、食事指導をされていない小児 CKD 患者のたんぱく質摂取量が推奨食事許容量の 150~200% と推定されることから、これらの推奨量は事実上のたんぱく質制限となる可能性がある^{c)}。

3. たんぱく質制限による成長への影響

たんぱく質制限による成長への影響に関しては、上記のほとんどの報告で「成長障害に対する影響がない」^{2,5)}あるいは「成長速度が改善した」^{3,4)}という結果であった。したがって、たんぱく質制限が過度でなければ成長障害はきたさないと考えられるが、小児 CKD ではエネルギーが不足しやすいため、たんぱく質制限を行う場合は、十分なエネルギーを確保することに留意すべきである。

■ 文献検索

2011 年 7 月に PubMed(キーワード: low protein diet, chronic kidney disease, children, infant)にて対象期間を制限せずに検索を行った。また、医学中央雑誌(キーワード: 低蛋白食, 腎不全, 小児)で対象期間を全年として検索を行った。

■ 参考にした二次資料

- a. 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準(2010 年版)
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/sessyu-kijun.html>
- b. Chaturvedi S, et al. Protein restriction for children with chronic renal failure. Cochrane Database Syst Rev 2007, Issue 4: CD006863.
- c. K/DOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 Update. Am J Kidney Dis 2009; 53(3 Suppl 2): S11-104.

■ 参考文献

1. Uauy RD, et al. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 45-50.(レベル 2)
2. Kist-van Holthe tot Echten JE, et al. *Arch Dis Child* 1993; 68: 371-5.(レベル 2)
3. 服部元史, 他. *日児誌* 1992; 96: 1046-57. (レベル 4)
4. Jureidini KF, et al. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 1-10.(レベル 4)
5. Wingen AM, et al. *Lancet* 1997; 349: 1117-23.(レベル 2)

CQ 3

食塩摂取制限は小児CKDの腎機能障害の進行を抑制するため推奨されるか？

推奨グレードC1 高血圧を伴う小児CKDでは、食塩摂取制限は降圧に有効であり、腎機能障害の進行を抑制する可能性があるため検討してもよい。

推奨グレードD 多尿、塩類喪失傾向を示す先天性腎尿路奇形による小児CKDでは、食塩摂取制限はすべきではない。

背景・目的

成人CKDでは食塩摂取制限(以下、塩分制限)による蛋白尿減少効果や腎機能保持効果が示されており、高血圧の有無にかかわらず塩分制限が推奨されている。小児CKDにおいてもステージ4~5で溢水や高血圧を認める場合は塩分制限が必須である。一方で、小児CKDの原疾患には先天性腎尿路奇形(CAKUT)が多く含まれ、しばしば多尿や塩類喪失傾向を呈する。ここでは、小児の保存期CKD(ステージ1~4)において塩分制限が腎機能障害の進行を抑制するかどうか、および、多尿や塩類喪失傾向を示すCAKUTにおいて、水分と塩分の補充が有用かどうかについて検討を行った。

解説

小児CKDにおいて、塩分制限が高血圧の有無によらず腎機能障害の進行を抑制する、あるいは蛋白尿を抑制するかどうかを検討した臨床研究は見つからなかった。しかし、高血圧の積極的なコントロールが腎機能障害の進行を抑制するというエビデンスがあり(第17章CQ5参照)、塩分制限による降圧効果について検索した。

検索の結果、高血圧を認める小児CKDにおいては、塩分制限が降圧に有効であり、ひいては腎機能障害の進行を抑制する可能性があることから、CKD診療ガイドライン改訂委員会(小児サブグループ)で討論し、全員のコンセンサスで推奨グレードをC1とした。

一方、CAKUTによる小児CKDにおいては、塩

分制限が電解質異常や成長障害の原因になる可能性があり、塩分制限は推奨しない。明治低カリウム・中リンフォーミュラ(記号8806)はわが国で市販されているミルクの3~4倍の塩分を含んでおり、塩分補充という意味でも乳児CKDへの栄養として適している。

1. 塩分制限による降圧効果の検討

2006年に行われたメタ解析では、積極的な塩分制限によって年長児の収縮期血圧と拡張期血圧はそれぞれ -1.17 mmHg(95% CI: $-1.78 \sim -0.56$ mmHg), -1.29 mmHg(95% CI: $-1.94 \sim -0.65$ mmHg)低下した。また乳児の収縮期血圧も -2.47 mmHg(95% CI: $-4.00 \sim -0.94$ mmHg)低下した¹⁾。これに含まれた論文は対象患者数が少なく、結果として塩分制限が十分にされた研究に関しては観察期間が数週間~半年であった。2008年に報告されたイギリスの大規模な横断研究(n=1,658)でも、塩分摂取が増加するほど収縮期血圧が上昇していた²⁾。一方、オランダで行われた7年間の観察研究では、尿中ナトリウム/カリウム比が血圧上昇と相関した³⁾。また、乳児において生後6カ月まで塩分制限を行ったRCTでは、塩分制限群はコントロール群よりも血圧が有意に低かった⁴⁾。また、以降の介入がないにもかかわらずその効果は15年後の時点でも認められた⁵⁾。

2. CAKUTにおける塩分制限の危険性

小児の末期腎不全の原因の第1位は低形成/異形成腎を含むCAKUTであり、その場合、多尿および塩類喪失傾向を示すことが多い。このような症例で

は、積極的な塩分と水分の補給によって小児の保存期 CKD の成長が改善したと報告されており^{6,7)}、塩分制限は推奨しない。

文献検索

2011 年 7 月に PubMed(キーワード: salt, sodium, salt intake, sodium intake, sodium restriction, sodium supplementation, blood pressure, chronic kidney disease, chronic renal failure, children, infant)にて、対象期間を制限せずに検索を行った。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. He FJ, et al. Hypertension 2006 ; 48 : 861-9.(レベル 1)
2. He FJ, et al. J Hum Hypertens 2008 ; 22 : 4-11.(レベル 4)
3. Geleijnse JM, et al. BMJ 1990 ; 300 : 899-902.(レベル 4)
4. Hofman A, et al. JAMA 1983 ; 250 : 370-3.(レベル 2)
5. Geleijnse JM, et al. Hypertension 1997 ; 29 : 913-7.(レベル 2)
6. Parekh RS, et al. J Am Soc Nephrol 2001 ; 12 : 2418-26.(レベル 4)
7. Van Dyck M, et al. Pediatr Nephrol 1999 ; 13 : 865-9.(レベル 4)

CQ 4 予防接種は小児 CKD に推奨されるか？

推奨グレード C1 小児 CKD は感染症に罹患しやすく重症化も懸念されるため、積極的に予防接種を行うことを推奨する。

背景・目的

感染症は CKD にとって予後を左右する重大な要因である。ステージの進行した小児 CKD は低免疫状態であり、加えて小児 CKD の一部は治療として免疫抑制療法を受けていることなどから、感染症罹患時には重症化することが懸念される^{a~c)}。実際に移植後など副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬の投与下では麻疹や水痘感染により死に至る例が散見され、ワクチンによる抗体価獲得が必要と考えられている^{1,2)}。しかし低免疫状態である小児 CKD に対する予防接種は、接種後の抗体獲得率や抗体価上昇率、抗体価維持率が低い可能性がある。また生ワクチン接種により感染症を惹起する可能性もあり、小児 CKD への生ワクチン接種は控えられる場合が多い^{a~c)}。

解説

予防接種には不活化ワクチンと生ワクチンがあり、それぞれに長所と短所がある。また予防接種を受ける側も副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬使用の有無により予防接種の意味や効果が異なる。方法論として注意すべき点はあるが、ワクチンで予防可

能な疾患は健常者以上に小児 CKD において予防する必要がある。このため小児 CKD に対する予防接種は積極的に行うことを推奨する。海外では小児 CKD 全般に対する予防接種のスケジュールについて、レビューが発表されている^{d)}。また 2009 年に発表された KDIGO のガイドラインを受けて、2010 年 8 月には K/DOQI が移植時のワクチン接種についてガイドラインを設定した^{e)}。いずれも予防接種を積極的に推奨している。

1. 予防接種の効果

これまで小児 CKD への予防接種について明確な RCT は行われていない。各々のワクチンについて抗体価の獲得率、上昇度、維持率とともに副反応を検討した報告はある^{b,1~4)}。特に透析中の児の抗体価獲得率については、Prelog らによると、水痘で 4 歳以上 96.4%・4 歳未満 14.3%、麻疹で 4 歳以上 89.3%・4 歳未満 42.9%、B 型肝炎で 4 歳以上 53.6%・4 歳未満 0.0%、ジフテリアで 4 歳以上 66.7%・4 歳未満 57.1%、破傷風で 4 歳以上 88.9%・4 歳未満 71.4%と報告¹⁾されている。他の報告でも水痘で 62%²⁾、麻疹で 97.6%³⁾など年長児以降ならば健常者よりわずかに劣る程度と考えられる。しかし年少児の抗体獲得率は低い¹⁾。また維持率も低く、1 年後はわずかな

減少のみであるが^{1,3)}、例えば5年以上経過した水痘の抗体維持率は50%を下回ったとの報告^{1,2)}がある。また免疫抑制療法中の抗体価の推移については、肺炎球菌ワクチンで健常者との比較がなされており、免疫抑制下では短期的抗体価獲得では有意差はないが、1年以上の経過で抗体価の減少を認めている⁵⁾。他の不活化ワクチンについてはSLEにおける抗体価の検討があり、抗体獲得率は健常者と遜色ないが、維持率は低くなる傾向にある^{e)}としている。いずれの報告でも予防接種に対する安全性は問題ないとしている^{a-e), 1-5)}。抗体価の推移以外に感染が実際にどの程度予防できたかという観点で予防接種の効果を論じるのは難しいが、移植前に水痘生ワクチンを接種した群と接種しなかった群で移植後の水痘発症率および抗体価を比較し、発症率は接種群で有意に少なく、発症者は抗体価が低かったという報告²⁾がある。以上から、抗体獲得率は健常者よりわずかに低い、小児CKDへの予防接種の効果は満足できるものと考ええる。

2. 不活化ワクチン接種時の注意点

基本的に腎移植を含むCKDのどのステージにおいても接種可能である。健康な小児と全く変わらないスケジュールで接種することが望ましい^{a-e)}。特にインフルエンザワクチンは流行前に毎年接種すべきである^{c-e)}。またわが国ではユニバーサルワクチンとなっていないが、B型肝炎ワクチンも接種すべきである^{d,e)}。その他の不活化ワクチンもすべて推奨されるが、抗体価の維持が不安定であることが報告されており⁴⁾、できれば数年で抗体価を検査し、必要に応じて追加接種を行うことが望ましい^{c)}。なおネフローゼ症候群においてPSL 2 mg/kg/日連日投与中の場合は、抗体価の獲得が特に不十分である可能性があることから、接種を推奨しない^{c,e)}。

3. 生ワクチン接種時の注意点

小児CKD全般において接種を推奨するが、副腎皮質ステロイド薬および免疫抑制薬投与中には原則として接種を推奨しない。特に免疫抑制薬においては投与終了後3カ月以内では原則として接種しない^{a-e)}。ただし地域での流行状況により、免疫抑制

薬使用中にワクチンを接種することもありえる。副腎皮質ステロイド薬においては、少なくともPSL 1 mg/kg 連日投与またはPSL 2 mg/kg 隔日投与以下になるまで接種しない^{f)}。特に生ワクチンのうち水痘ワクチンについては、罹患した場合重篤となりやすく、上記の条件下でできる限り接種に努める。麻疹も重篤となりやすい感染症であり、わが国ではしばしば流行するが、欧米では流行が極めて少なく、麻疹ワクチンの接種基準は明らかではない。しかしできる限り接種に努めるべきである。これらの場合はリスクとベネフィットを考慮し、十分なインフォームド・コンセントを行ったうえで接種することが望ましい。生ワクチンの接種は、CKDステージ5でも接種可能¹⁻⁴⁾であるが、大量の免疫抑制療法を行う移植後では禁忌とされている^{e)}。したがって移植前に抗体価を計測し、少なくとも移植3カ月前までに接種を完了しておくことを推奨する^{c,e)}。特に臓器移植後の水痘感染は重篤となりやすく、死亡例も散見されるため移植前の積極的な接種を推奨する。移植後については、1994年にZamoraらが移植後に水痘生ワクチンを接種し、重篤な感染を認めず、抗体獲得できたと報告⁶⁾した。しかし安全性が確立されていないことから、現在他国のガイドラインでも推奨していない。

またK/DOQIやKDIGOのガイドライン^{e,f)}では、移植後など免疫抑制療法中には、生ポリオワクチンを経口接種した者や水痘ワクチンを接種した者とはできるだけ接触を避けることが望ましいとしている。

なおBCGおよび生ポリオワクチンの接種については、医療先進国では接種している国が少なく、エビデンスに乏しいため、一定の見解が得られていない。

以上により、個々のエビデンスレベルは低い、すべての結論がワクチン接種を推奨する方向であり、CKD診療ガイドライン改訂委員会(小児サブグループ)での討論の結果、全員のコンセンサスで推奨グレードはC1とした。

文献検索

PubMed(キーワード: vaccine, chronic kidney disease, steroid, renal failure, transplantation, chil-

dren, varicella, hepatitis B, measles, influenza) で 1995 年 1 月～2011 年 7 月の期間で検索した。また医学中央雑誌(キーワード:慢性腎疾患, ワクチン, 小児)で 2011 年 7 月までの期間で検索した。また検索に加えて, 委員の間で重要と思われる論文も参考とした。

参考にした二次資料

- Annamaria T, et al. Overview of vaccination in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 13, 2006 : 13 : 209-14.
- Kallen AJ, et al. Overcoming challenges to influenza vaccination in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54(1) : 6-9.
- Dalrymple LS, et al. Epidemiology of acute infections among patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3(5) : 1487-93.

- Neu AM. Immunizations in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011 : Nov 3.
- Bia M, et al. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56(2) : 189-218.
- KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. Chapter 3 : Steroid-sensitive nephritic syndrome in children. *Kidney Int* 2012 ; 2(Suppl) : 163-71.

参考文献

- Prelog M, et al. *Pediatr Transplant* 2007 ; 11 : 73-6.(レベル 4)
- Broyer M, et al. *Pediatrics* 1997 ; 99 : 35-9.(レベル 4)
- Mori K, et al. *Pediatr Int* 2009 ; 51(5) : 617-20.(レベル 4)
- Mahmoodi M, et al. *Eur Cytokine Netw* 2009 ; 20 : 69-74.(レベル 4)
- Liakou CD, et al. *Vaccine* 2011; 29: 6834-7. (レベル 3)
- Zamora I, et al. *Pediatr Nephrol* 1994 ; 8 : 190-2.(レベル 4)

CQ 5

降圧薬療法は小児 CKD の腎機能障害の進行を抑制するため、推奨されるか？

推奨グレード B 高血圧を伴うステージ 2～4 の小児 CKD では、腎機能障害の進行を抑制するため、降圧薬療法を推奨する。

推奨グレード C1 蛋白尿を有する小児 CKD に対する降圧薬としては、RA 系阻害薬を第一選択薬として考慮してもよい。

推奨グレード C1 血圧管理目標値は、米国 Task Force による 50 パーセントイル身長小児の性別・年齢別血圧の 90 パーセントイル以下を推奨する。

背景・目的

小児 CKD の高血圧合併率は高く、早期の CKD でも少なくないことが知られている。高血圧は、成人同様小児でも腎機能障害の進行、CVD の最も重要な危険因子である。成人 CKD では、厳格な血圧コントロールが CKD の進行を抑制し、心疾患のリスクを減らすことが証明されている。特に RA 系阻害薬は成人 CKD では蛋白尿を減少させ腎機能障害の進行を抑制する降圧薬であることが証明されているが、小児 CKD では明らかではない。そこで、EBM の手法に従って「降圧薬療法と小児 CKD の腎機能障害の進行」の間に関連性があるか否かを検討した。

解説

1. 小児 CKD と降圧薬療法

高血圧を伴うステージ 2～4 の小児 CKD では、腎機能障害の進行を抑制するため、降圧薬療法を推奨する。3～18 歳の小児 CKD (GFR 15～80 mL/分/1.73 m²体表面積、ステージ 2～4) 385 例を対象とした ACE 阻害薬ラミプリル投与下での厳格な血圧管理(管理目標 24 時間平均動脈圧 50 パーセントイル未満)と通常血圧管理(同 50～95 パーセントイル)の RCT (ESCAPE 研究)では、降圧薬療法による厳格な血圧管理は、小児 CKD の腎機能障害の進行を抑制し(ハザード比 0.65 [CI : 0.44-0.94], 厳格な血圧

表1 わが国で小児の降圧薬として保険適用されているRA系阻害薬・Ca拮抗薬

一般名	用法・用量
エナラプリルマレイン酸	通常、生後1カ月以上の小児には、エナラプリルマレイン酸として0.08 mg/kgを1日1回投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
リシノプリル	通常、6歳以上の小児には、リシノプリル(無水物)として、0.07 mg/kgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
バルサルタン	通常、6歳以上の小児には、バルサルタンとして、体重35 kg未満の場合20 mgを、体重35 kg以上の場合40 mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は、体重35 kg未満の場合、40 mgとする。
アムロジピンベシル酸塩	通常、6歳以上の小児には、アムロジピンとして、2.5 mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。小児への投与に際しては、成人用量を超えない。

表2 高血圧の定義^{c)}

正常血圧	収縮期、拡張期血圧ともに90パーセントイル未満
前高血圧	収縮期、拡張期血圧の一方または両方が90パーセントイル以上から95パーセントイル未満、または90パーセントイル未満であっても120/80 mmHgを超えるもの
高血圧	収縮期、拡張期血圧の一方または両方が95パーセントイル以上を日または週を変えて3回以上認められた場合 ステージ1：95パーセントイル以上～99パーセントイル+5 mmHg 未満 ステージ2：99パーセントイル+5 mmHg 以上

管理による腎機能障害の進行抑制効果は、ACE阻害薬による潜在的な効果が加わったものだと結論されている¹⁾。またESCAPE研究では、厳格な血圧管理による腎機能障害の進行抑制効果は、ベースライン時の高度蛋白尿(尿蛋白/Cr比>0.5)と強く相関していることが示されている。

2. 小児CKDに対する降圧薬

蛋白尿を有する小児CKDに対する降圧薬としては、RA系阻害薬を第一選択薬として推奨する^{a)}。RA系阻害薬であるACE阻害薬¹⁻³⁾とARB⁴⁻⁸⁾は、蛋白尿を有する小児CKDにおいて蛋白尿減少効果と腎機能障害の進行抑制効果が期待される。CKD診療ガイドライン改訂委員会(小児サブグループ)で検討した結果、小児CKDに対するARBの使用データは十分でなく、全員のコンセンサンスで推奨グレードをC1とした。ACE阻害薬やARBの単剤療法で管理できない場合はCa拮抗薬の併用を検討する^{b)}。蛋白尿を有しない小児CKDに対しては、RA系阻害薬が他の降圧薬よりも優れているかは明らか

でないことから^{a)}、病状に応じて降圧薬を選択する。

わが国では、ACE阻害薬のエナラプリルマレイン酸塩、リシノプリル、ARBのバルサルタン、Ca拮抗薬のアムロジピンベシル酸塩が小児の降圧薬として保険適用となっている(表1)。小児CKDにRA系阻害薬を投与する際は、少量で開始しGFRの低下や高カリウム血症などの副作用に注意しながら増量する。また妊娠または妊娠している可能性のある女性に対するRA系阻害薬の投与については、「腎疾患患者の妊娠に関するガイドライン」(仮称)を参照する。

3. 小児高血圧の定義・管理目標値

高血圧の定義を表2に示す^{c)}。本ガイドラインでは、小児の血圧基準値を米国Task Forceによる50パーセントイル身長群の性別・年齢別血圧基準値(表3)とした^{d)}。ただし、低身長または高身長の場合はこの基準値よりも収縮期で3~5 mmHg、拡張期で1~2 mmHg異なる場合があることを考慮する必要がある。米国Task Forceでは小児の血圧調査

表 3 米国小児高血圧ガイドラインにおける 50 パーセンタイル身長小児の性別・年齢別血圧基準値^{c)}

年齢 (歳)	男児			女児		
	90th	95th	99th	90th	95th	99th
1	99/52	103/56	110/64	100/54	104/58	111/65
2	102/57	106/61	113/69	101/59	105/63	112/70
3	105/61	109/65	116/73	103/63	107/67	114/74
4	107/65	111/69	118/77	104/66	108/70	115/77
5	108/68	112/72	120/80	106/68	110/72	117/79
6	110/70	114/74	121/82	108/70	111/74	119/81
7	111/72	115/76	122/84	109/71	113/75	120/82
8	112/73	116/78	123/86	111/72	115/76	122/83
9	114/75	118/79	125/87	113/73	117/77	124/84
10	115/75	119/80	127/88	115/74	119/78	126/86
11	117/76	121/80	129/88	117/75	121/79	128/87
12	120/76	123/81	131/89	119/76	123/80	130/88
13	122/77	126/81	133/89	121/77	124/81	132/89
14	125/78	128/82	136/90	122/78	126/82	133/90
15	127/79	131/83	138/91	123/79	127/83	134/91
16	130/80	134/84	141/92	124/80	128/84	135/91
17	132/82	136/87	143/94	125/80	129/84	136/91

収縮期/拡張期血圧(mmHg)

(水銀血圧計)を行い、年齢、性別、身長を考慮して血圧基準値が設定されている。一方わが国の高血圧治療ガイドラインでは、小・中学生を対象とした検診データ(自動血圧計)に基づく診断用と管理用の2つの高血圧基準が設定されているが、身長の影響が考慮されていない^{d)}。米国 Task Force による 50 パーセンタイル身長群の性別・年齢別血圧基準値は、わが国の血圧管理基準値である性別・年齢別の 95 パーセンタイル値と比較して、収縮期はほぼ同様であるが、拡張期は 10 mmHg 以上高値である。

小児 CKD の血圧管理目標値は、米国 Task Force による 50 パーセンタイル身長小児の性別・年齢別血圧の 90 パーセンタイル以下(表 3)とした^{c)}。小児 CKD の血圧管理目標値は明らかではないものの、ESCAPE 研究の結果¹⁾や高血圧が腎予後と CVD の危険因子であることから、小児 CKD では、本態性高血圧よりも厳格に管理したほうがよい。CKD 診療ガイドライン改訂委員会(小児サブグループ)で検討した結果、わが国において測定方法、身長、治療基準を考慮した基準値・管理目標値の検討が必要であることから、全員のコンセンサスで推奨グレードを C1 とした。小児 CKD では、高血圧の危険因子

である肥満の合併が増加しており^{e)}、小児の肥満は高率に成人に移行することから、肥満を解消することも重要である。

小児の血圧を正確に測定するには、適切なサイズのマンシエットを選択することが重要である。ゴム囊の幅が上腕周囲長の 40 パーセンタイル以上、長さは上腕周囲を 80 パーセンタイル以上取り囲むものを選択する。乳幼児では親の膝の上で測定を行うなどの工夫も必要となる。

文献検索

PubMed(キーワード: hypertension therapy, children with chronic kidney disease, progression, humans)で、2011 年 7 月までの期間で検索した。検索に加えて、委員の間で重要と思われる文献を加えた。

参考にした二次資料

- UpToDate. Overview of the management of chronic kidney disease in children.
- Hadtstein C, et al. Hypertention in children with chronic kidney disease: pathophysiology and management. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 363-71.

- c. Falkner B, et al. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004 ; 114 : 555-76.
- d. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 小児の高血圧. 高血圧治療ガイドライン 2009. 日本高血圧学会, 2009 : 83-86.
- e. Hanevold CD, et al. Obesity and renal transplant outcome : a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatrics* 2005 ; 115 : 352-6.
- 50.(レベル 2)
- 2. Soergel M, et al. *Pediatr Nephrol* 2000 ; 15 : 113-8.(レベル 4)
- 3. White CT, et al. *Pediatr Nephrol* 2003 ; 18 : 1038-48.(レベル 3)
- 4. Frascini LM, et al. *Am J Hypertens* 2002 ; 15 : 1057-63.(レベル 4)
- 5. von Vigier RO, et al. *Eur J Pediatr* 2000 ; 159 : 590-3.(レベル 4)
- 6. Ellis D, et al. *J Pediatr* 2003 ; 143 : 89-97.(レベル 4)
- 7. Ellis D, et al. *Am J Hypertens* 2004 ; 17 : 928-35.(レベル 4)
- 8. Simonetti GD, et al. *Pediatr Nephrol* 2006 ; 21 : 1480-2.(レベル 4)

■ 参考文献

1. ESCAPE Trial Group, et al. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1639-

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

CQ 6

RA 系阻害薬投与は小児 CKD の腎機能障害の進行を抑制するか？

- 推奨グレード B** 高血圧または蛋白尿を有する小児 CKD において、ACE 阻害薬投与は腎機能障害の進行を抑制するため推奨する。(保険適用外)
- 推奨グレード C1** 高血圧または蛋白尿を有する小児 CKD において、ARB 投与は腎機能障害の進行を抑制する可能性があり検討してもよい。(保険適用外)
- 推奨グレード C2** 高血圧または蛋白尿を有する小児 CKD において、ACE 阻害薬と ARB の併用療法は腎機能障害の進行を抑制するか明らかではないため、推奨しない。

背景・目的

成人においては、RA 系阻害薬は、降圧効果だけでなく CKD の腎機能障害の進行抑制効果を有する。小児では成人と異なり CKD の原因疾患は、異形成・低形成腎が大部分を占め、糸球体性腎炎はごくわずかである。そこで、小児 CKD において RA 系阻害薬投与が腎機能障害の進行を抑制するかを検討した。

解説

小児 CKD に対する RA 系阻害薬の臨床研究を検索したところ、対象の多くは高血圧や蛋白尿あるいはその両方を有する小児 CKD で、高血圧と蛋白尿を有しない小児 CKD はごく少数であった。高血圧または蛋白尿を有する小児 CKD に対する RA 系阻害薬の単剤療法は、腎機能障害の進行を抑制することが期待され推奨するが、ACE 阻害薬と ARB の併用療法が腎機能障害の進行を抑制するかは明らかではないため推奨しない。現時点で、RA 系阻害薬が高血圧と蛋白尿を有しない小児 CKD の腎機能障害の進行を抑制するかどうかは結論づけられない。

小児 CKD に RA 系阻害薬を投与する際は、少量で開始し、GFR の低下や高カリウム血症などの副作用に注意しながら増量する。妊娠または妊娠している可能性のある女性に対する RA 系阻害薬の投与は、「腎疾患患者の妊娠に関する診療ガイドライン」(仮称)を参照する。

1. 小児 CKD に対する ACE 阻害薬投与

高血圧または蛋白尿を有する小児 CKD において、ACE 阻害薬は腎機能障害の進行を抑制するため推奨する。いくつかの臨床研究^{1,2)}で、ACE 阻害薬の蛋白尿減少効果が示唆されている。異形成・低形成腎による小児 CKD 169 例を対象とした症例対照研究³⁾では、ACE 阻害薬による腎機能障害の進行抑制効果は認められないと報告されているが、研究デザインとデータ収集に問題があったとされている。高血圧を合併する小児 CKD (GFR 15~80 mL/分/1.73 m²体表面積、ステージ 2~4) 385 例を対象とした RCT (ESCAPE 研究)⁴⁾では、ラミプリル投与と厳密な血圧管理が腎機能障害の進行を抑制することが証明され、腎機能障害の進行抑制効果は、ベースライン時の高度蛋白尿(尿蛋白/Cr 比>0.5)と強く関連していることが示されている。

腎機能障害の進行抑制を目的とした ACE 阻害薬の使用は、保険適用外である。わが国で小児の降圧薬として承認されているエナラプリル、リシノプリルの用量を参考とする(17章 CQ 5 参照)。

2. 小児 CKD に対する ARB 投与

高血圧または蛋白尿を有する小児 CKD において、ARB 投与は腎機能障害の進行を抑制する可能性があり推奨する。ARB 投与の単群介入試験など^{5~9)}により、蛋白尿減少効果や腎機能障害の進行抑制効果が示唆されている。小児 CKD 6 例(高血圧合併 2 例)を対象とした ACE 阻害薬と ARB の小規模なランダム化二重盲検クロスオーバー試験¹⁰⁾や、蛋白尿を有

し腎機能正常の小児CKD 306例を対象としたロサルタンのRCT¹¹⁾により、ロサルタンの蛋白尿減少効果(ロサルタン群-35.8% vs. アムロジピン/プラセボ群 1.4%, $p < 0.001$)が証明されている。CKD診療ガイドライン改訂委員会(小児サブグループ)で検討した結果、高血圧または蛋白尿を有する小児CKDに対するARB投与は、その蛋白尿減少効果はRCTで証明されているものの、腎機能障害の進行抑制効果は単群介入試験などで報告されているのみであることから、全員のコンセンサスで推奨グレードをC1とした。現在国内で、保存期の小児CKDを対象としたバルサルタンと球形吸着炭の腎保護効果に関するRCTが実施されている。

腎機能障害の進行抑制を目的としたARBの使用は、保険適用外である。わが国で小児の降圧薬として承認されているバルサルタンの用量を参考とする(17章CQ5参照)。

3. 小児CKDに対するACE阻害薬とARBの併用療法

高血圧または尿蛋白を有する小児CKDにおいて、ACE阻害薬とARBの併用療法が腎機能障害の進行を抑制するかは明らかではないため推奨しない。ACE阻害薬とARBの併用療法については、ACE阻害薬投与後も蛋白尿が持続する小児CKDにARBを追加投与することで蛋白尿が減少したことが報告されているだけで^{12,13)}、単剤療法と比較したRCTは報告されていない。RA系阻害薬投与により糸球体内圧が急激に低下して糸球体濾過が減少し、治療開始後数日でGFRの低下や高カリウム血症をきたす場合がある。GFRが60 mL/分/1.73 m²体表面積以下の小児CKDに対してACE阻害薬とARBの併用療法を行う場合は、特に注意を要する²⁾。CKD診療ガイドライン改訂委員会(小児サブグループ)で検討し

た結果、ACE阻害薬とARBの併用療法の研究データが少ないことから、全員のコンセンサスで推奨グレードをC2とした。

文献検索

PubMed(キーワード: renin-angiotensin system inhibitor therapy and angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blocker and children with chronic kidney disease and children with renal insufficiency and progression, humans)で、2011年7月までの期間で検索した。検索に加えて、委員の間で重要と思われる文献を加えた。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Soergel M, et al. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 113-8.(レベル4)
2. Wühl E, et al. *Kidney Int* 2004; 66: 768-76.(レベル4)
3. Ardissino G, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2525-30.(レベル4)
4. ESCAPE Trial Group, et al. *N Engl J Med* 2009; 361: 1639-50.(レベル2)
5. von Vigier RO, et al. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 590-3.(レベル4)
6. Ellis D, et al. *J Pediatr* 2003; 143: 89-97.(レベル4)
7. Ellis D, et al. *Am J Hypertens* 2004; 17: 928-35.(レベル4)
8. Simonetti GD, et al. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1480-2.(レベル4)
9. Frascini LM, et al. *Am J Hypertens* 2002; 15: 1057-63.(レベル4)
10. White CT, et al. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1038-43.(レベル3)
11. Webb NJ, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 417-24.(レベル2)
12. Seeman T, et al. *Kidney Blood Press Res* 2009; 32: 440-4.(レベル4)
13. Litwin M, et al. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(11): 1716-22.(レベル4)

CQ 7

小児 CKD-MBD の管理は成長と生命予後を改善するため推奨されるか？

推奨グレード B CKD-MBD を適切に管理することは成長障害の予防に有用である。また CVD 合併予防の点でも有用であり、生命予後を改善することが期待されるため推奨する。

推奨グレード C1 血清 Ca, P の管理目標はすべての CKD ステージで年齢相当の正常範囲内とするよう推奨する。

推奨グレード C1 血清 Ca×P 積の管理目標は CKD ステージ 3~5 において 12 歳未満は $65 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ 未満, 12 歳以上は $55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ 未満とするよう推奨する。

推奨グレード C1 血清 intact PTH 値の管理目標は, CKD ステージ 2, 3 までは正常範囲内, ステージ 4 は 100 pg/mL 以下, ステージ 5, 5D では $100\sim 300 \text{ pg/mL}$ にするよう推奨する。

背景・目的

CKD-MBD は Ca, P, ビタミン D の代謝異常から骨病変のみならず心血管系の石灰化につながり、生命予後に直接影響する可能性がある。また、成長過程にある小児においては、CKD-MBD は骨痛、骨変形、骨折、成長障害をきたし、QOL に重大な影響を与える。

ここでは、CKD-MBD の血清学的マーカーである Ca, P, PTH 値を適切にコントロールすることが、小児 CKD における成長の改善や CVD の合併の抑制につながるかについて検討を行った。

解説

骨病変・成長障害の予防の観点からも CVD 合併予防の観点からも、CKD-MBD の管理は重要である。

1. 骨病変・成長障害の予防における血清 PTH 値のコントロールの重要性

小児の CKD-MBD に対するビタミン D 製剤などの治療介入試験としては、プラセボを対照とした比較試験は 1980 年代のものしかなく、成長や CVD をアウトカムとするようにはデザインされていなかった。以降はビタミン D 製剤の種類や投与経路の違いによる RCT が行われ、これらを検索対象とした

2010 年のコクランレビューでは、血清 PTH 値のコントロールが成長率の改善や骨折頻度の減少、CVD の軽減につながるかどうかは明確でないと結論している^{a)}。他のいくつかの観察研究でも、血清 PTH 値と成長障害の間に明確な関連性は認められなかった^{1~3)}。ただし、これらはプラセボを対照とした研究ではないため、ビタミン D 製剤による血清 PTH 値のコントロールの有効性そのものが否定されるわけではない。実際、小児 PD 患者 55 例を対象とした骨生検のデータでは、血清 PTH 値が高くなると高回転骨の頻度が高くなり、PTH 値が低くなると無形成骨症の頻度が増加すると報告されている⁴⁾。また、最近行われた小児 PD 患者 890 例を対象とした国際共同研究では、intact PTH 値が 300 pg/mL を超えると骨減少症や骨痛、四肢変形、異所性石灰化が有意に増加し、 500 pg/mL 以上では有意に成長障害を認めた。また、intact PTH 100 pg/mL 以下では高カリウム血症のリスクが高くなった⁵⁾。以上のことから、骨病変および成長面において PTH 値のコントロールは有効と考えてよいであろう。

2. CVD 合併予防における CKD-MBD 管理の重要性

CVD の合併に関しては、小児でも透析患者や腎移植後患者において冠動脈を含めた心石灰化を $15\sim 20\%$ 程度に認め^{6,7)}、20 代から 30 代までの若年

成人における報告では冠動脈の石灰化を64~88%に認めた^{8,9)}。これらのデータの解析では、冠動脈を含めた心臓の石灰化は血清PTH値^{7,10)}、P値^{6~8)}、Ca×P積^{8,10~12)}と相関していた。小児CKDにおいて冠動脈石灰化が直接死亡につながるかどうかは明らかではないが、成人においては動脈の中膜石灰化は死亡の有意な危険因子であり、小児CKDの生命予後に冠動脈石灰化が重大な影響を及ぼすことは十分考えられる。また、小児CKDにおいて頸動脈の中膜肥厚はCa×P積に相関していることや^{13,14)}、血清PTH値の上昇が心臓の左室肥大や拡張能障害に関与することも報告されており¹⁴⁾、小児においてもCKD-MBDの管理がCVDの合併を予防するうえで必要不可欠と考えられる。

3. 血清Ca値、P値の管理目標

血清Ca値、P値の管理目標として明確に定められたものはないが、すべてのCKDステージで年齢相当の正常範囲内に維持することが望ましいと思われる。数値目標に関する強い根拠があるとは言えないため、CKD診療ガイドライン改訂委員会(小児サブグループ)での討論の結果、全員のコンセンサスで推奨グレードはC1とした。

4. 血清Ca×P積の管理目標

血清Ca×P積の管理目標について参考になる文献としては、48例の小児透析患者(17.7±3.6歳)において冠動脈石灰化スコアの唯一の独立予測因子がCa×P積であったとする報告がある¹²⁾。それによると、石灰化のある患者のCa×P積は59.8±9.0 mg²/dL²、石灰化のない患者のCa×P積は50.0±8.2 mg²/dL²であった。また、若年成人透析患者のデータでは冠動脈石灰化のある群における血清Ca×P積は65.0±10.6 mg²/dL²、石灰化のない群のCa×P積は56.4±12.7 mg²/dL²であり、有意差を認めた⁸⁾。年少児におけるCa×P積の管理目標に関しては、K/DOQIガイドラインではCKDステージ3~5における血清Ca×P積の管理目標を、12歳未満は65 mg²/dL²未満、12歳以上は55 mg²/dL²未満としている^{b)}。本ガイドラインでもこの値を採用したが、数値目標に関する強い根拠があるとは言えないため、CKD

診療ガイドライン改訂委員会(小児サブグループ)での討論の結果、全員のコンセンサスで推奨グレードはC1とした。

5. 血清PTH値の管理目標

PTH値の管理目標に関してもコンセンサスは得られていないが、K/DOQIガイドラインではCKDステージ2, 3ではintact PTH 70 pg/mL以下、ステージ4では110 pg/mL以下、ステージ5, 5Dでは200~300 pg/mLに管理することが推奨されている^{b)}。European Pediatric Dialysis Working GroupのガイドラインとKDIGOガイドラインでは、CKDステージ2~4におけるPTH値の管理目標は示されておらず、ステージ5, 5Dにおいては、前者で正常上限値の2倍から3倍の間、後者で正常の2倍から9倍の間としている^{c,d)}。これらのことを踏まえて本ガイドラインでは、PTH値の管理目標をCKDステージ2, 3では正常範囲内とした。ステージ4に関しては、PTH値が正常上限から2倍以内であれば成長障害をきたさないとの報告が複数あることから^{1,3)}、管理目標を正常上限値の1.5倍以内(intact PTHで100 pg/mL以下)とした。また、上述の小児PD患者を対象とした国際共同研究⁵⁾から、CKDステージ5, 5Dでの管理目標はintact PTH 100~300 pg/mLとするのが妥当ではないと思われる。管理目標の参考となった文献のエビデンスレベルは低く、また各ガイドラインによってもばらつきがあるため、CKD診療ガイドライン改訂委員会(小児サブグループ)での討論の結果、全員のコンセンサスで推奨グレードはC1とした。

6. CKD-MBD治療薬に関する注意点

上述のように、CKD-MBDは適切に管理されるべきであり、その治療薬としてP吸着薬や活性型ビタミンD製剤が用いられる。ただし、複数の横断研究で、Caを含有するP吸着薬^{6,13)}や活性型ビタミンD製剤(カルシトリオール)^{7,9,11,13)}と冠動脈や心筋の石灰化、頸動脈の中膜肥厚との関連性が示されている。この問題に関しては、小児CKDステージ3~5を対象としたCaを含有するP吸着薬と塩酸セベラマーのRCTが3件報告されている^{15~17)}。いずれも

セベラマー群は Ca を含有する P 吸着薬群よりも高カルシウム血症の頻度が有意に低く、血清 PTH 値や P 値のコントロールは同等という結果であった。また、血清総コレステロール値および LDL コレステロール値を解析対象とした報告では、セベラマー群で有意な低下を認めた^{16,17)}。しかしながら、これらのことが小児 CKD の血管石灰化の抑制や死亡率の改善につながるかどうかについては報告がなく、今後の解析が待たれる。

文献検索

2011 年 7 月に PubMed(キーワード: parathyroid hormone, growth, mineral bone disorder, cardiovascular, calcification, chronic kidney disease, children, sevelamer)にて、対象期間を制限せずに検索を行った。

参考にした二次資料

- Geary DF, et al. Interventions for bone disease in children with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev 2010 ; 20(1) : CD008327
- K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2005 ; 46(Suppl 1) : S1-S121.
- Klaus G, et al. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure : European guidelines. Pediatr Nephrol 2006 ; 21 : 151-9.
- KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evalua-

tion, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder(CKD-MBD). Kidney Int 2009 ; 76(Suppl 113) : S1-S130.

参考文献

- Seikaly MG, et al. Pediatr Nephrol 2006 ; 21 : 793-9.(レベル 4)
- Waller SC, et al. Kidney Int 2005 ; 67 : 2338-45.(レベル 4)
- Waller S, et al. Pediatr Nephrol 2003 ; 18 : 1236-41.(レベル 4)
- Salusky IB, et al. Kidney Int 1994 ; 45 : 253-8.(レベル 4)
- Borzzych D, et al. Kidney Int 2010 ; 78 : 1295-304.(レベル 4)
- Civilibal M, et al. Pediatr Nephrol 2006 ; 21 : 1426-33.(レベル 4)
- Shroff RC, et al. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 2996-3003.(レベル 4)
- Goodman WG, et al. N Engl J Med 2000 ; 342 : 1478-83.(レベル 4)
- Lumpaopong A, et al. Transplant Proc 2007 ; 39 : 37-9.(レベル 4)
- Oh J, et al. Circulation 2002 ; 106 : 100-5.(レベル 4)
- Milliner DS, et al. Kidney Int 1990 ; 38 : 931-6.(レベル 4)
- Civilibal M, et al. Pediatr Nephrol 2009 ; 24 : 555-63.(レベル 4)
- Litwin M, et al. J Am Soc Nephrol 2005 ; 16 : 1494-500.(レベル 4)
- Mitsnefes MM, et al. J Am Soc Nephrol 2005 ; 16 : 2796-803.(レベル 4)
- Salusky IB, et al. J Am Soc Nephrol 2005 ; 16 : 2501-8.(レベル 2)
- Pieper AK, et al. Am J Kidney Dis 2006 ; 47 : 625-35.(レベル 2)
- Gulati A, et al. Int Urol Nephrol 2010 ; 42 : 1055-62.(レベル 2)

CQ 8

貧血の治療で Hb 値 11 g/dL 以上の維持は小児 CKD の生命予後を改善するため推奨されるか？

推奨グレード C1 CKD の生命予後が改善されるため、Hb 値 11 g/dL 以上を維持することを推奨する。なお上限は規定されていない。

背景・目的

貧血は腎の髄質内灌流圧を下げるが、低酸素状況を引き起こし、糸球体および尿細管間質に影響をきたす可能性がある。しかし小児において腎性貧血の GFR 悪化に対する影響は明らかではない^{a)}。さらに小児 CKD においてコントロールされていない貧血

は生命予後に影響するのか、また Hb 値の適正値はどれくらいなのかも明らかではない。

解説

貧血は、腎臓だけでなく心血管にも影響を強く及ぼす。特に左心系の問題を引き起こし、入院の頻度

や期間を増加させるのみならず、死亡率上昇にも貧血が関与していると報告されている^{a,1)}。したがって、小児CKDにおいても成人CKDと同様に貧血に対して積極的な治療が求められている。ただし成人CKDでは、Hb値が13 g/dLを超えると脳梗塞や高血圧、バスキュラーアクセスへの血栓のリスクが有意に高くなるとの報告^{2,3)}がなされている。一方、小児ではHb高値により脳などの血管障害のリスクが増加するなどの報告はない。むしろ運動能の向上などからQOLを改善することが知られている⁴⁾。

そもそも小児ではHb値が年齢や性別により基準値が大きく異なる(表1, 2)。貧血を年齢・性別に応じた基準値の5パーセント以下と定義した場合^{b,1)}、この貧血は小児CKDにおいて入院治療の回数を増やし、死亡率も増加させる⁵⁾。また早期に治療介入することで成長やIQの改善などQOLの改善が得られることが報告されている^{c,4)}。それゆえ貧血の定義を満たす場合は治療を検討することが望ましく、少なくとも11 g/dLを超えるまでは治療することを推奨する^{a,b,1)}。ただし数値目標に関する強い根拠があるとは言えないため、CKD診療ガイドライン改訂委員会(小児サブグループ)での検討の結果、全員のコンセンサスで推奨グレードはC1とした。

治療は、鉄分の補充とESA投与を主として行うが、さまざまな要因が貧血を増悪させていると考えられることから、栄養、MBDのコントロール、アシドーシスの是正など多角的に戦略を立てる必要がある。

鉄分の補充は、透析導入前の小児CKDに対しては経口鉄剤(2~3 mg/kg/日、最大量6 mg/kg)で行い、血清フェリチン値100 ng/mL以上、TSAT(トランスフェリン飽和率: 血清鉄($\mu\text{g/dL}$)/総鉄結合能($\mu\text{g/dL}$) $\times 100$)20%以上を目標として投与する^{a,b)}。

ESAは遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン(エポエチン α または β)を皮下注にて用いている。小児では成人より体重当たりの必要量が多いため、成人での用法・容量(初期投与50単位/kg/週、以後4週毎に50単位/kgずつ増量し、4週でHb値1 g/dL増加を目標)では効果がない場合が多い。海外のガイドラインでも、小児では初期投与150単位/kg/週で開始し、反応により2週毎に増量し、最大300単

表1 小児(1歳以上, 19歳未満)のHb基準値(g/dL)

	男児			女児		
	平均	SD	<5 th パーセン タイル	平均	SD	<5 th パーセン タイル
1~2歳	12.0	0.8	10.7	12.0	0.8	10.8
3~5歳	12.4	0.8	11.2	12.4	0.8	11.1
6~8歳	12.9	0.8	11.5	12.8	0.8	11.5
9~11歳	13.3	0.8	12.0	13.1	0.8	11.9
12~14歳	14.1	1.1	12.4	13.3	1.0	11.7
15~19歳	15.1	1.0	13.5	13.2	1.0	11.5

NHANESⅢ data, United States, 1988~1994. 一部改変

表2 小児(生後から2歳)のHb基準値(g/dL)

	平均	-2 SD*
Term(cold blood)	16.5	13.5
1~3日	18.5	14.5
1週	17.5	13.5
2週	16.5	12.5
1カ月	14.0	10.0
2カ月	11.5	9.0
3~6カ月	11.5	9.5
6~24カ月	12.0	10.5

Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood(ed 6)

*-2 SDは2.5パーセントイルと等価

位/kg/週まで使用してよいとされている^{a)}。乳児ではさらに多量が必要であり、250~350単位/kg/週必要であると報告されている^{a,b)}。当ガイドラインでも同量を推奨する。維持量については添付文書にも記載されている通り、わが国の多くの施設で1回100~200国際単位/kg(適宜増減可)を2週に1回投与されている。一方、成人ではESAのなかでもダルベポエチン α の使用が増えている。小児で検討した報告もあり、0.4~0.5 $\mu\text{g/kg/週}$ 使用し、効果および安全性で他のエポエチンと有意な差はなかったとしている^{b,6)}。投与回数をエポエチンより減らすことができる可能性もあり、今後は小児でも使用が増える可能性が高い。またエポエチン β ペゴルが米国FDAで成人のCKDへの腎性貧血に対し承認されている。将来的には小児CKDにも適用が認められ、さらに投与回数を減らせるかもしれない。

いずれの場合も、小児においてはHb値の上限はまだ規定されないが、成人ではHb値を13 g/dL以上にしてはならないとしていることを考慮し、高血圧やバスキュラーアクセスのトラブルなどにも十分

注意して治療にあたる必要がある。

■ 検索式

PubMed(キーワード: chronic kidney disease, children, anemia, Hb, prognosis)で2000年1月～2011年7月の期間で検索を行った。また検索に加えて、委員の間で重要と思われる論文も参考とした。

■ 参考にした二次資料

- Koshy SM, et al. Anemia in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 209-19.
- 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン. 透析会誌 2008; 41: 661-716.
- KDOQI clinical practice guidelines and clinical recommenda-

tions for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 86-109.

- Keithi-Reddy SR, et al. Hemoglobin target in chronic kidney disease: a pediatric perspective. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 431-4.

■ 参考文献

- Filler G, et al. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 702-7.(レベル 4)
- Singh AK, et al. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-98.(レベル 2)
- Pfeffer MA, et al. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019-32.(レベル 2)
- Jabs K. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 324-7.(レベル 2)
- Warady BA, et al. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1055-62.(レベル 4)
- Warady BA, et al. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1144-52.(レベル 2)

CQ 9

成長障害に対する遺伝子組み替えヒト成長ホルモン(rHuGH)による治療は小児CKDに推奨されるか?

推奨グレード B 低身長を伴うCKDステージ3～5で、骨端線閉鎖のない小児CKD患者に対し、rHuGHによる治療を推奨する。

背景・目的

成長障害は小児CKDにおいて目に見える最も重要な合併症の一つである。成長障害を招く病態には多彩な要因が関与している。特に小児期にCKDへ至る疾患の多くを先天性腎尿路疾患が占めるため、塩類喪失や栄養摂取不良などさまざまな要因に起因する成長障害が乳幼児期から問題となる。現在、小児慢性腎不全性低身長に対し、rHuGH療法が保険適用のある治療として選択されているが、成長障害をもつすべての小児CKDにrHuGH療法を行うべきか。明らかではない。

解説

2009年のガイドラインでもrHuGH療法はグレードBとして推奨されており、その後の報告からも、小児CKD患者の成長障害においてrHuGHによる治療を積極的に推奨する。

1. rHuGH療法推奨の根拠

2009年にはNorth American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studiesから¹⁾、そして2010年にはドイツ、オーストリア、カナダ、イスラエル、ハンガリー、スイスの13の病院からrHuGH療法を推奨する報告²⁾がなされている。前者の報告¹⁾は、7,189例の小児CKD(eGFR 37.5±18.6 mL/分/1.73 m²)のうち、827例(11.5%)がrHuGH治療を受け、4年間観察しえた787例の治療群と、同じ年齢・性別・身長・腎機能である787例のコントロール群と比較した。治療開始2.5年では、いずれの6カ月間でも身長の伸びHeight Velocity(HV)SDSは治療群が有意差をもって良好な数値を示した。残念ながら4年後にはHV SDSはコントロール群と差を認めなくなったが、最終的にコントロール群に比し身長の獲得は良好で、副反応も2例に頭蓋内圧亢進と大腿骨頭すべり症を認めるのみであり、BMIやeGFRにも影響はなかったとしている。後者の報告²⁾では、81例のCKDステージ4～5の患児81例(透析27例、

移植後17例含む)を対象としたrHuGH療法の単群介入試験(観察期間5年間)の成績を示している。rHuGH療法(0.35 mg/kg/週)を受けた患児で正常な身長 SDSを示したのは当初1%であったが、1年後には17%、2年後には43%が獲得したと報告している。これらの報告から、rHuGH療法開始から少なくとも2~3年は身長を獲得できる。上記の報告を含め、これまでの16のRCTを検討した結果、コクランレビューでは28国際単位/m²/週(≒0.35 mg/kg/週)のrHuGH投与を推奨している^{a)}。

2. 小児CKDにおける成長障害の病態生理

成長障害の病態には原疾患、栄養摂取不良、蛋白・アミノ酸代謝異常、骨ミネラル代謝異常、酸塩基異常、電解質異常、貧血そしてGHを含む内分泌系の異常などさまざまな要因が関係している。GHの働きには肝臓で合成されるIGF-1を介する機序とGHそのものの膜受容体との結合を介した機序があげられる^{b,c)}。CKDではIGF-1活性の低下とGH受容体の減少を認めるが、実際にrHuGH投与によりIGF-1の増加が確認され^{c)}、投与しないコントロール群に比し有意にHV SDSが良好な数値を示した。投与開始1年間が最も効果があり、5年を経過しても投与しない群より伸び率は高いとの報告もある³⁾。このとき、骨年齢は促進されず、CKDステージの悪化も認めていない。投与群のほうがHV SDSは有意に高いが、健常者と同等な身長獲得には至っていない。

3. 乳幼児への対応

成長障害で特に問題となるのは乳幼児期である。乳児期からのCKDを合併した成長障害は、成長発達の予後のみならず生命予後も悪い^{d,4)}。これは、栄養摂取不良などさまざまな要因が絡んでいるためである。実際に乳児期のCKDステージ5の患者を対象としたコホート研究では早期に経腸栄養を導入することで、身長のSDスコアが1歳以降に改善するという報告⁵⁾がなされた。ただし栄養摂取だけでは足りないという報告^{c)}もある。末期腎不全状態で十分な透析ができるようになれば栄養も摂取できるようになり、身長のcatch upは可能となるが、身長の

SDは健常児に比べると-1SDを超えないという報告⁴⁾もある。これに対し、1歳未満の児でもrHuGHの効果は確認されている⁶⁾。以上から乳幼児に関しては、まず適切な栄養摂取を念頭に置き、rHuGH療法も考慮するという方針が望ましい。

4. rHuGH療法の実際と副反応

現在わが国では、骨端線閉鎖のない小児慢性腎不全における成長障害(骨年齢：男子17歳未満、女子15歳未満、身長-2SD以下、または成長速度が2年連続で-1.5SD以下、CCr 50 mL/分/1.73 m²以下)に対してrHuGH療法が保険適用となっている。ただし-2SDから-2.5SDの場合は全額補助ではないので注意が必要である。0.175 mg/kg/週で開始し、投与開始6カ月以降の評価で身長の伸びが不十分であれば0.35 mg/kg/週へ増量することができる。rHuGH療法開始後4年以上経過した場合、前述の通り^{1~3)}身長の伸びは十分ではないが、腎移植を行うと身長のcatch upが期待できる⁷⁾。また移植後のrHuGH使用についてはわが国では承認されていない。しかしRCTが行われており、効果および安全性が証明されている^{8,9)}。また海外においては成人でも心血管イベントを減らすなど、CKDの生命予後も改善する可能性が指摘¹⁰⁾されている。

rHuGH療法の副作用は、大腿骨頭すべり症、大腿骨骨頭壊死、糖尿病、副甲状腺機能亢進症、乳頭浮腫、甲状腺機能低下症、頭蓋内圧亢進症などがあげられる。悪性腫瘍(post-transplant lymphoproliferative diseaseを含む)を腎移植後に認めたとの報告はあるが、EBウイルスなどの感染により惹起されている可能性が示唆されている¹¹⁾。

■ 検索式

PubMed(キーワード:rHuGH, chronic kidney disease, children)で、2000年1月~2011年7月の期間で検索した。また医学中央雑誌(キーワード:慢性腎疾患, 成長ホルモン, 小児)で、同期間で検索を行った。重要な文献に関しては委員の間で協議のうえ参考文献とし、2012年2月のコクランレビューも参考にした。

■ 参考にした二次資料

- Hodson EM, et al. Growth hormone for children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 ; 15.
- 服部元史. 小児慢性腎不全患者の成長. *今日の移植* 2007 ; 20 (4) : 341-48.
- Mark Harris, et al. Growth hormone treatment in children. Review of safety and efficacy. *Pediatr Drugs* 2004 ; 6 : 97.
- Franke D, et al. Growth hormone treatment of renal growth failure during infancy and early childhood. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 1093-6.

■ 参考文献

- Seikaly MG, et al. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 1711-7.(レベル 4)

- Muller-Wiefel D, et al. *Clin Nephrol* 2010 ; 74 : 97-105.(レベル 4)
- Berard E, et al. *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23 : 2031-8.(レベル 4)
- Vidal E, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 388-95.(レベル 4)
- Kari JA, et al. *Kidney Int* 2000 ; 57 : 1681-7.(レベル 4)
- Mencarelli F, et al. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 1039-46.(レベル 4)
- Pape L, et al. *Transplant Proc* 2006 ; 38 : 685-7.(レベル 4)
- Fine RN, et al. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 688-96.(レベル 2)
- Fine RN, et al. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 739-46.(レベル 4)
- Nissel R, et al. *Microvasc Res* 2009 ; 78 : 246-52.(レベル 4)
- Dharnidharka VR, et al. *Pediatr Transplant* 2008 ; 12 : 689-95.(レベル 4)

CQ 10

小児 CKD の腎機能障害の進行を抑制するため、尿路系異常の管理が推奨されるか？

推奨グレード C1 小児 CKD において、腎機能障害の進行を抑制する可能性があるため、尿路系異常の適切な評価と泌尿器科的介入を行うことを検討する。

背景・目的

小児 CKD の原因疾患として、先天性腎尿路奇形 (CAKUT) が最も高頻度である。わが国小児を対象とした疫学研究では、保存期腎不全および末期腎不全の原因は、それぞれ約 60%、30% が CAKUT である^{1,2)}。

CAKUT を構成する疾患としては異形成・低形成腎が最も多く、さらに腎以外の尿路系異常の合併頻度も高い^{1,3)}。代表的なものとして、膀胱尿管逆流症 (VUR) と各種の閉塞性尿路障害 (水腎症、後部尿道弁 (PUV) など)、膀胱機能障害などがある。腎代替療法を要する小児 CKD の約 35% が重大な尿路系の異常を合併しているという報告もある⁴⁾。尿路系異常の合併がある場合、内科的な管理に加え、これら尿路系異常の評価と泌尿器科的介入が小児 CKD の腎機能障害の進行を左右する可能性がある。さらにこれらの尿路系異常が、腎移植レシピエントの移植腎機能保持に関しても影響する可能性がある。

解説

すべての CAKUT を原疾患とする小児 CKD に対して、排尿習慣の聴取と超音波検査による全尿路の形態評価を行うことが勧められる。そして閉塞性尿路疾患の存在が示唆される場合や膀胱の形態異常がある場合、種々の画像検査や尿流動態検査、内視鏡などによる評価を検討すべきである。さらに腎移植前には全患者に対して排尿時膀胱尿道撮影による VUR の有無や、膀胱、尿道の形態、機能に関する評価を行うことが奨められる。そしてこれらの検査から尿路系異常が明らかとなった場合、適切な介入を行う必要がある。

尿路系異常と小児 CKD の腎機能予後に関するエビデンスに関して、適切にデザインされた前向き臨床試験はほとんど存在せず、多くは教科書的な記載、あるいは観察研究に基づいたエビデンスであった。推奨に関しては、小児治療サブグループ全員のコンセンサスでグレードを C1 と決定した。

以下、尿路異常を大きく VUR と下部尿路異常に

分けて記載する。

1. VURを伴う小児CKDの管理

VURを伴う小児CKDに対する予防抗菌薬投与や逆流防止術が腎機能予後を改善するかは不明確であり^{b)}、今後の更なる検討が待たれる。また、VURは下部尿路異常など他の異常に続発している可能性があり、それらの評価が必要である。

従来VURに対しては、尿路感染症の発症およびそれに引き続く腎瘢痕、蛋白尿、高血圧、および最終的な腎機能障害の進行を予防する目的で、予防的抗菌薬の投与が行われてきた。しかし近年、特に男児では腎瘢痕は尿路感染症発症前に存在しており、むしろその本態は異形成・低形成腎である可能性が示されてきた。すなわち、異形成・低形成腎にVURが合併しているという概念であり、腎機能障害を呈するのはこのような病態である可能性がある。

原発性VURに対する感染予防を目的とした予防抗菌薬投与に関しては、ガイドラインによっても方針が異なる。年齢などの条件にもよるが、American Academy of Pediatrics(AAP)のガイドラインでは、VURの程度にかかわらず、初回の尿路感染症後の予防抗菌薬投与を推奨せず^{c)}、一方、American Urological Association(AUA)のガイドラインでは予防抗菌薬投与を基本としている^{d)}。

2. 下部尿路異常を伴う小児CKDの管理

下部尿路異常のなかでは、特に膀胱機能障害とPUVなどの尿道の閉塞性疾患が重要である。膀胱機能障害は神経学的異常が明らかである場合(神経因性膀胱)に加え、神経学的異常の存在が明らかでないHinman症候群やPUVなどの尿道異常、尿濃縮力障害に起因する多尿にも続発する。排尿習慣(排尿回数や時間、尿意切迫、昼間遺尿、夜尿など)、便秘の有無を注意深く聴取し、超音波検査による膀胱の形態や壁肥厚の評価を行うことが重要である^{e)}。超音波検査で異常が疑われたときには、尿流動態検査を行う。膀胱機能障害が明らかになった場合、間欠的導尿や抗コリン薬、あるいは膀胱拡大術による治療を行うことが腎機能予後を改善する^{f)}。

PUVは下部尿路閉塞性障害の代表的疾患である。

新生児期に発見された場合、内視鏡下切開が第一選択になる。しかし新生児期に切開を行っても、膀胱機能障害が持続し、末期腎不全になる例が存在するため、長期の経過観察が重要である⁴⁾。また、胎児治療はいまだ確立された治療法ではない^{g)}。新生児期に発見されず、尿路感染症や腎機能障害の評価中に発見されることもある。

3. 腎移植レシピエントの尿路異常の管理

腎移植後の腎機能保持の点でも、尿路系異常の管理は重要である。腎移植後、VURが腎盂腎炎のみならず移植腎機能の悪化因子となることが示唆されている⁵⁾。また下部尿路異常を伴った小児腎移植レシピエントの検討で、膀胱機能障害例への腎移植は、移植腎予後が不良であることが⁶⁾、さらにPUV患者の移植後に泌尿器科的合併症が多いことが示されている⁷⁾。一方、これらの患者に対して移植前から適切な診断と泌尿器科的介入を行えば、移植腎機能予後は下部尿路障害を伴わない患者と同様であることも示されている⁷⁻⁹⁾。

文献検索

PubMed(bladder dysfunction and children and renal failure, renal transplantation and bladder dysfunction, vesicoureteral reflux and renal transplantation and bladder dysfunction)で2001年12月～2011年7月の期間で検索した。また、重要な参考文献は2011年7月以降に発表されていても採用した(参考文献1)。

参考にした二次資料

- a. Penna FJ, et al. CKD and bladder problems in children. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011 ; 18 : 362-9.
- b. Nagler EV, et al. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev*. 15 : CD001532.
- c. Subcommittee on urinary tract infection : steering committee on quality improvement and management. *Urinary Tract Infection : Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months*. *Pediatrics* 2011 ; 128 : 595-610.
- d. Peters CA, et al. Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *J Urol* 2010 ; 184 : 1134-44.
- e. UpToDate Ver 19.3. Etiology and clinical features of bladder dysfunction in children.

- f. UpToDate Ver 19.3. Management of bladder dysfunction in children.
g. UpToDate Ver 19.3. Management of posterior urethral valves.

参考文献

- Ishikura K, et al. Nephrol Dial Transplant 2013 Jul 3. [Epub ahead of print] (レベル 4)
- Hattori S, et al. Pediatr Nephrol 2002 ; 17 : 456-61.(レベル 5)
- Ardissino G, et al. Pediatrics 2003 ; 111 : e382-e387.(レベル 4)
- DeFoor W, et al. J Urol 2008 ; 180 : 1705-8.(レベル 4)
- Neuhaus TJ, et al. J Urol 1997 ; 157 : 1400-3.(レベル 4)
- Adams J, et al. Transpl Int 2004 ; 17 : 596-602.(レベル 4)
- Irtan S, et al. Pediatr Transplant 2010 ; 14 : 512-9.(レベル 4)
- Aki FT, et al. Transplant Proc 2006 ; 38 : 554-5.(レベル 5)
- Nahas WC, et al. J Urol 2008 ; 179 : 712-6.(レベル 4)
- Mendizabal S, et al. J Urol 2005 ; 173 : 226-9.(レベル 4)

CQ 11 小児 CKD に対する腎代替療法の第一選択は何か？

推奨グレード C1 腎移植は小児 CKD の生命予後を改善するため、腎代替療法の第一選択として推奨する。

推奨グレード B 小児 CKD では、腎移植までの待機期間中の腎代替療法として、腹膜透析を推奨する。

背景・目的

CKD ステージ 4 以降において腎代替療法が考慮され、成人同様に小児においても血液透析、腹膜透析および腎移植が選択可能である。腎代替療法を行ううえで手技的に難しい乳幼児期や服薬コンプライアンスなどの問題を抱える思春期を含め、身体的・精神的・社会的に成長発達しなくてはならない小児 CKD において、いずれの方法を選択すべきか検討した。

解説

生存率のみを比較した場合、腎代替療法のなかでは腎移植が最も優れている。一時的に透析を選択しなくてはならない状況を考慮しても、生命予後のみならず QOL の点からも最終的には腎移植を推奨する。ただし代替療法を比較した RCT は存在せず、移植の出来ない患者背景の存在も考慮すると、推奨する強い根拠があるとは言えないため、CKD 診療ガイドライン改訂委員会(小児サブグループ)での検討の結果、全員のコンセンサスで推奨グレードは C1 とした。また小児 CKD において慢性透析を行う場合には、手技や QOL(成長発達や社会性の獲得を含む)の点から腹膜透析(PD)を推奨する。どの腎代

替療法を選択するにせよ、長期的展望のもとに、家族への情報提供と話し合いが重要であり、学童期から思春期にかけては特に精神的、社会的、身体的なトータルケアが求められる。これには医師だけでなく、看護師、心理士、栄養士、ソーシャル・ワーカー、教師などさまざまな職種によるかかわりを要する^{a)}。

1. 腎代替療法による生命予後の比較

わが国における小児期末期腎不全の追跡調査(1998~2005年)によると、新規に発生した総数 469 例のうち透析導入も移植もせずに亡くなった 5 例を除く 464 例の生命予後は、1 年 95.5%、2 年 93.5%、3 年 92.2%、4 年 91.1%、5 年 90%、さらに 9 年でも 86.7%と世界的にも高い生存率を示していた^{b)}。同報告によると PD 導入が 376 例(80.2%)、先行的腎移植は 45 例(9.6%)、血液透析(HD)導入 43 例(9.2%)であった。このうち 317 例(68.3%)で合計 322 回の腎移植が行われている。亡くなった 50 例の死因は、CVD が 20 例(40%)、感染症も 20 例(40%)であり、死亡時の腎代替療法は PD 45 例、HD 3 例、腎移植 2 例であった。

小児期における透析と移植それぞれの生存率を比較すると、わが国における HD 患者の長期成績はなく、PD 患者の 5 年生存率が 92.4%、移植患者では

98%であった^{c)}。North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies(NAPRTCS)のデータでは、透析患者の3年生存率が93.4%^{d)}、移植患者では3年生存率^{e)}が生体腎で97.9%、献腎で97.8%、移植全体の5年生存率^{e)}は94.9%(死因:CVD 20.5%, 感染症 28.4%)であった。また Australia and New Zealand dialysis and transplant registry(ANZDATA)によると、小児期末期腎不全患者において、移植群と非移植群をKaplan-Meier法で比較した場合、なんらかの腎代替療法開始から3年以降において、後者で有意に生存率が低下していた¹⁾。

一方、生命予後を透析方法により前向きに比較検討した報告はない。コホート研究で死亡率がHDで4.8/100患者・年 [CI: 4.2-5.6], PDで5.9/100患者・年 [CI: 4.9-7.2] と差はなかったという報告¹⁾や、PDや先行的腎移植と比較してHDは、施行期間の長さにより直線的に死亡率が増加するという報告²⁾は存在する。ただし、移植、PD、HDの患者背景はそれぞれ異なっている可能性があり、これらの解釈には注意が必要である。

2. 生命予後規定因子

末期腎不全において生命予後を規定する主要因子はCVDと感染症である^{3,4,c,f,g)}。CVDについては5年以上透析を続けた場合、PDであっても約3割にCVDを認め、透析方法により死亡率に有意差はなかったという報告⁵⁾がある。また、一般に透析よりも移植のほうが障害の程度は軽度であるが、長期に透析を行った後の移植では、すでにCVDを合併しているという報告^{3,4)}もある。移植後も血圧の状況によりCVDを容易に引き起こすことから、どのような腎代替療法を選択するにせよ、血圧を含む心血管の管理を十分に行うことが必要である。感染症については、透析を選択した場合はカテーテル留置やバスキュラーアクセス確保など感染症の誘因となる医療行為を伴うため、その管理には特に注意が必要である。また、移植を選択した場合は、免疫抑制療法による易感染性に注意を要する。さまざまな免疫抑制薬の新規開発やワクチンの積極的接種などにより、わが国では1996年以降生命予後も腎生着率も

年々向上し、移植腎の5年生着率が90%となった^{c)}。この成績はNAPRTCSによる5年生着率82.6%^{e)}と比較しても遜色ない結果である。ただし、移植腎は限りなく長期に生着できるわけではない。移植腎生着の半減期は、2歳未満で18年、小児期で11年、思春期は7年といわれている^{a)}。

3. 乳幼児への腎代替療法

乳幼児期における移植は、おおよそ身長75 cm、体重8 kgを超える体格でなければ行えない。移植可能な体格は病状や施設の状況によっても異なるため、透析により成長を待つ必要が出てくることもある。低体重児への透析療法としては、近年バスキュラーアクセスの改善など目覚ましいものがあり、一時的にHDを選択することも可能になった。しかし長期にわたる場合は、PDが唯一の方法と言っても過言ではない。実際にわが国における0~4歳児の透析新規導入患者の91%が、PDを選択している^{h)}。

乳児の透析状況について、NAPRTCSによる2011年の年次報告^{d)}では移植を介さない透析導入患者の3年生存率が示されている。これによると、0~1歳75.1%、2~5歳89.6%、6~12歳94.3%、13歳以上95.4%であり、乳幼児期における透析の難しさがうかがえる。乳幼児期はCAKUTや先天性ネフローゼ症候群による末期腎不全が多く、外科的処置や特殊ミルクの使用、高度な浮腫への対応など、移植を円滑に行うために難易度の高い全身管理を要する。さらに乳幼児では、CVDおよび感染症への対策のみならず、栄養管理を綿密に行わないと知能低下や低身長を惹起し、その後の発達や社会性の獲得などQOLに大きな影響を及ぼすため、保存期からの適切な指導が不可欠であるとも報告されている^{f)}。

4. QOLを考慮した腎代替療法の選択

生命予後の点だけでなく、QOLの点においても移植、とりわけ先行的腎移植は良好とされている⁴⁾。移植は身長獲得に優れており、生体腎でも献腎でも移植当初はどちらも身長のcatch upは良好である⁶⁾。しかし5年経つと献腎はGFRの低下とともに成長も減衰してしまう⁷⁾。また精神発達の面では、IQは末期腎不全で徐々に悪化するが、移植をすると

改善する⁸⁾と報告されている。

小児における透析方法としては、①バスキュラーアクセスが不要、②HD に比べ食事制限が緩やか(適正な栄養摂取が可能)、③不均衡症候群が起こりにくい、④在宅医療で通園や通学が容易(精神発達や社会性の獲得が期待できる)などの理由^{a)}から PD が選択される傾向にあり、わが国では透析新規導入症例の 85% が PD を選択しているⁱ⁾。また NAPRTCS のデータでも新規導入の 70% が PD であり、残り 30% にあたる HD 患児も 2 年以内に 96% が PD へ移行している⁹⁾。実際に学童期の登校の状況を見ると、NAPRTCS の 2011 年のデータ^{d)}からは full-time が PD で 78%、HD で 53%、part-time が PD で 9%、HD で 28%、home schooling が PD で 6%、HD で 8% と HD より PD のほうが登校しやすい状況を作っていると考えられる。

5. 腎移植を行ううえでの注意点と禁忌事項

腎移植を行ううえでの課題は原疾患に起因するものがあげられる。CAKUT は移植後の膀胱機能や尿路感染を含む問題を考慮すべきである。また腎炎では FSGS や IgA 腎症、紫斑病性腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、atypical HUS などの再発が問題となる。特に FSGS は末期腎不全に至る原疾患として 2 番目に頻度の高い疾患であるが、現在までのところ有効な再発予防法はなく、K/DOQI¹⁾でも、移植時に蛋白尿を検出した場合は尿中蛋白/Cr 比を確認し、その後の変化を注意深く確認することを推奨している。

また腎移植前に必ずレシピエント側の移植吻合血管(下大静脈など)の評価を行うべきである。過去に鼠径部をバスキュラーアクセスとして使用していた場合や腹部腫瘍性病変の治療後(外科的治療、薬物治療、放射線治療など)は、特に注意を要する。年少児への移植や CAKUT 症例も移植血管の評価は必要であり、すべての症例において MR venography などの画像検査を推奨する¹⁰⁾。

腎移植の禁忌は、活動性の感染症、完治していない悪性腫瘍などである。血液型(ABO 型)不適合移植は禁忌とはならない。術前に脾臓の摘出と血漿交換を行い、抗 A、抗 B 抗体価を十分に低下させた場合、血液型適合移植と同等の成績が得られてい

る^{b,c)}。近年、脾臓摘出の代わりに抗 CD20 抗体リツキシマブを使用する方法が考案され、小児でも使用経験が蓄積されつつある¹¹⁾。推奨できるエビデンスレベルではないが、今後期待される治療である。

6. 腹膜透析の注意点と禁忌事項

PD のデメリットは、合併症としてカテーテルへの感染、腹膜炎、被嚢性腹膜硬化症、透析液リーク、カテーテル位置異常があげられる。また、慢性透析の問題点として CVD、貧血、副甲状腺機能亢進症、骨ミネラル代謝異常症、悪性腫瘍があげられる。

PD の絶対的禁忌は、完治していない臍帯ヘルニア、胃破裂、膀胱外反症、横隔膜ヘルニア、腸管損傷や腹膜の広範な癒着である。相対的禁忌は、多発性嚢胞腎やその他腹腔内占拠性病変、prune belly 症候群、膀胱瘻、皮膚尿管瘻、人工肛門、VP シャントなどであり、病状と施設状況により判断する^{a)}。

7. 先行的腎移植

現在、腎移植のトピックスは先行的腎移植である。実際にわが国では年々先行的腎移植の割合が増加傾向にあり、2005 年以前では小児期腎移植の 10% 以下であったが、2004~2007 年は平均 24.1% を占めた⁸⁾。先行的腎移植は生体腎でも献腎でも有効であり、先行的腎移植ができない場合でも透析 1 年以内に移植するならば生命予後は良いという報告がある⁴⁾。先行的腎移植と移植前に透析を導入した患者を比較した検討では、透析期間が短いほうが生命予後も移植腎生着率も良好であった^{4,12)}。ただし、特に乳幼児期において高度な浮腫の管理や腎尿路系の奇形に対する処置が必要な場合、先行的腎移植を選択することは難しい。

■ 検索式

PubMed(キーワード: chronic renal failure, children, kidney transplant, prognosis, alternative treatment, renal replacement therapy, peritoneal dialysis, first choice)で、2000 年 1 月~2011 年 7 月の期間で検索した。また医学中央雑誌(キーワード: 末期腎不全, 小児, 腎移植, 生命予後, 腎代替療法, 腹膜透析, 第一選択)で 2006 年 12 月~2011

年7月の期間で検索した。また検索に加えて、委員の間で重要と思われる論文も参考とした。

■ 参考にした二次資料

- a. Enrico Verrina, et al. Peritoneal Dialysis. Pediatric Nephrology, 6th ed. 1809-40.
- b. 服部元史, 他. 1998~2005年末までの期間に発生した15歳未満の末期腎不全症例の2007年末の状態に関する追跡調査: 集計結果の報告. 日小腎会誌 2009; 22: 226-8.
- c. 宍戸清一郎. PDと小児腎移植. 今日の移植 2009; 22: 451-9.
- d. North American Pediatric Renal Trials Collaborative Study (NAPRTCS) Annual report 2011 (<http://www.emmes.com/study/ped/annlrept/annualrept2011.pdf>)
- e. North American Pediatric Renal Trials Collaborative Study (NAPRTCS) Annual report 2010 (http://www.emmes.com/study/ped/annlrept/2010_Report.pdf)
- f. 本田雅敬. 小児腎不全のトータルケア. 日小腎不全会誌 2011; 31: 47-50.
- g. 服部元史, 他. 本邦における小児先行的腎移植の状況. 日小腎不全会誌 2011; 31: 57-8.
- h. 服部新三郎. 小児腎不全の疫学調査. 臨牀透析 2005; 21: 1315-22.

- i. Bia M, et al. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Kidney Dis 2010; 56(2): 189-218.

■ 参考文献

1. McDonald SP, et al. N Engl J Med 2004; 26: 2654-62.(レベル4)
2. Butani L, et al. Transplantation 2011; 91: 447-51.(レベル4)
3. Sinha R, et al. Pediatr Transplant 2010; 14: 583-8.(レベル4)
4. Nishikawa K, et al. Clin Transpl 2002; 367-77.(レベル4)
5. Chung AW, et al. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 4031-41.(レベル4)
6. Buyan N, et al. Pediatr Nephrol 2010; 25: 1487-96.(レベル4)
7. Pape L, et al. Transplant Proc 2006; 38: 685-7.(レベル4)
8. Icard P, et al. Pediatr Transplant 2010; 14: 887-90.(レベル4)
9. Shroff R, et al. Pediatr Nephrol 2009; 24: 463-74.(レベル4)
10. Yata N, et al. Pediatr Nephrol 2004; 19: 1062-4.(レベル5)
11. Tyden G, et al. Pediatr Transplant 2011; 15: 502-4.(レベル4)
12. Kennedy SE, et al. Transplantation 2006; 82: 1046-50.(レベル4)

18

透析治療—導入まで

CQ 1

透析導入を遅延するために、どの時期に専門医に紹介することが推奨されるか？

推奨グレードC1 CKD ステージ G3 区分以降 (遅くともステージ G4) においては、専門医が診療することで、腎機能低下速度が緩やかになり、透析導入すべき時期を遅延できる可能性があるため、腎臓専門医への紹介を推奨する。

背景・目的

CKD の早期はかかりつけ医が診療する 경우가多いが、末期腎不全となるかなり前から専門医との連携が必要といわれている^{ab)}。これについてCKD 診療ガイド2012年版では、年齢により多少の相違はあるものの、基本的にはeGFR 50 mL/分/1.73 m²以下で専門医への紹介を勧めている。この根拠としては、eGFR 50 mL/分/1.73 m²以下では心血管系イベント発症リスクが増大すること、および腎機能悪化速度が2倍に増加すること、さらに紹介により腎機能悪化速度が緩やかになるということがあげられている^{a)}。しかしどのCKD ステージにおいても、専門医への紹介・連携が本当に透析導入を遅延もしくは減少(不適切な導入遅延ではなく、適切な導入までの期間を延長させること、もしくは導入すべき患者数を減らすこと)させるか否かについては明らかではない。

解説

専門医への紹介により透析導入遅延または減少できるか否か直接的に検討した報告は見つけられなかった。システマティックレビューと思われる最近の総説においても同様の記述があり¹⁾、透析導入を

遅延させる直接的証拠は記載されていない。

一方、腎機能低下速度を緩やかにすることは、透析導入遅延につながる。専門医に紹介することで腎機能低下速度を緩やかにするとともにCKD ステージ進行を遅らせ、透析導入前の総死亡も減少させるという報告がある。Orlandoらは、紹介群ではCKD ステージ進展および死亡の複合エンドポイント達成率が非紹介群と比較してCKD ステージG3では平均80%に、ステージG4では平均75%に有意に減少するが、CKD ステージG1、2では相違がないことを報告している²⁾。国内でも後ろ向き研究ではあるが、早期に専門医紹介を受けた患者では、晚期紹介患者と比較して腎機能低下速度が緩やかであると報告されている³⁾。また対照群はないものの、CKD ステージG3以上の患者において、紹介後にeGFRの年間減少速度が有意に改善するという報告が複数ある^{4,5)}。腎機能の比較的保たれた糖尿病性腎症患者を対象としているが、前向き比較試験でも、専門医紹介群では非紹介群に比してeGFRの低下速度が緩やかになることが報告されている⁶⁾。このほか、専門医紹介によりCKD ステージG3以上の患者に関する透析導入前の総死亡が減少するという後ろ向き比較試験も報告されている⁷⁾。専門医の行う薬剤の調整としては、RA系阻害薬、スタチン、ESA製剤、目標血圧を維持するための降圧薬の開始、および

NSAIDsなど腎毒性薬剤の中止があげられている⁶⁾。さらに専門医のみならず看護師，栄養士など多職種介入がより腎機能低下速度を減少させることも報告されている⁸⁾。一方，専門医へ紹介され加療を開始したCKD ステージG3およびG4患者に対する看護師介入の効果をみた無作為前向き試験では，その有用性を確認できなかったという報告もある⁹⁾。もちろん紹介時期は腎疾患の進行速度，尿蛋白量などの病状も参考に決定すべきであるが，実際の診療においては，地域における腎臓専門医の数も考慮する必要がある。今まで述べたように，これらの試験の質には不十分な面もあり，さらに確固たるエビデンスを示した報告が待たれる。一方，専門医へ紹介することでは腎機能低下速度を緩やかすることができなかったという報告は皆無である。したがって現時点では，エビデンスレベルは低いものの，専門医への紹介はCKD ステージ進行を遅らせるという点において有用であると考えられ，委員間の合議により推奨グレードC1とした。

これら以外にも，保存期の早期紹介により透析導入後生存率の高まること，導入期における合併症発生率を軽減することが，いくつかの後ろ向き研究により報告されている^{3,7,10~12)}。透析導入遅延とは別の問題ではあるが，導入後の生命予後を考えても専門医紹介が遅くならないような工夫が必要である。

以上のように，CKD ステージG3以降については専門医紹介により腎機能低下速度を緩やかにでき，かつ透析導入前の死亡率も減少させることができるという報告が少数例ながらあり，これは透析導入遅延につながるものと考えられる。この際，専門医のみならず栄養士など多職種介入がより望ましいようである。現在のCKD診療ガイドにおける病診連携

開始のタイミングはほぼこれに沿うものとなっており^{a)}，これによる更なる連携促進が透析導入遅延という目標に向けても重要である。

■文献検索

PubMed(キーワード: early referral, dialysis, renal function, mortality, chronic kidney disease)で，2000年1月～2011年7月の期間で検索した。

■参考にした二次資料

- a. 日本腎臓学会(編). CKD診療ガイド2012. 東京: 東京医学社, 2012
- 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2009. 東京: 東京医学社, 2009

■参考文献

1. Black C, et al. Health Technol Assess 2010 ; 14 : 1-184.(レベル4)
2. Orlando LA, et al. N C Med J 2007 ; 68 : 9-16.(レベル4)
3. Nakamura S, et al. Circ J 2007 ; 71 : 511-6.(レベル4)
4. Chen SC, et al. Nephrology (Carlton)2008 ; 13 : 730-6.(レベル4)
5. Jones C, et al. Nephrol Dial Transplant 2006 ; 21 : 2133-43.(レベル4)
6. Martinez-Ramirez HR, et al. Am J Kidney Dis 2006 ; 47 : 78-87.(レベル3)
7. Jungers P, et al. Nephrol Dial Transplant 2001 ; 16 : 2357-64.(レベル4)
8. Bayliss EA, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 704-10.(レベル4)
9. Barrett BJ, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 1241-7.(レベル2)
10. Kessler M, et al. Am J Kidney Dis 2003 ; 42 : 474-85.(レベル4)
11. Kinchen KS, et al. Ann Intern Med 2002 ; 137 : 479-86.(レベル4)
12. Roderick P, et al. Nephrol Dial Transplant 2002 ; 17 : 1252-9.(レベル4)

CQ 2

CKD において、生命予後に影響する透析導入の基準は何か？

- 尿毒症症状の出現のない eGFR 8~14 mL/分/1.73 m²程度での早期導入は、透析導入後の予後改善に寄与しない。一方で、症状がなくとも eGFR 2 mL/分/1.73 m²までに導入しないと生命予後が悪化する可能性がある。

背景・目的

腎代替療法導入後の生命予後改善のために、導入時の条件で重要、かつ、腎不全保存期診療において介入・改善可能であるポイントとして、①透析導入のタイミング(腎機能)、②透析導入時の腎不全に伴う併存合併症・導入時残存腎機能(≒尿量)があげられる。従来、早期透析導入が導入後の生命予後を改善する可能性が指摘され、海外においても eGFR が比較的高い段階で導入する傾向となっている。早期導入をせざるをえなかった患者群の除外ができていない観察研究主体の報告であったことが大きく影響していると考えられるが、近年、透析導入後の生命予後における早期透析導入の批判的な報告が相次ぎ、腎機能からみた透析導入時期については再検討がなされている。CKD 診療ガイドライン 2009 が刊行されたときには早期導入と晩期導入を比較した RCT (IDEAL 研究) が発表されておらず、本項ではその結果を踏まえて、上記 2 つの点を中心に解説する。

解説

1. 透析導入のタイミング

わが国の関係学会の協議、さらには海外の多くのガイドライン^{b~d)}で、進行性の腎障害があり、eGFR が 15 mL/分/1.73 m² 以下となり、尿毒症に基づく諸症状が出現した際には、透析導入が必要となる場合もあるとしている。一方、透析導入時腎機能を明確な cut off で決定することは難しいが、尿毒症に伴う臨床症状が出現していなければ、原疾患・年齢などを加味しながら eGFR 7~8 mL/分/1.73 m² 程度まで

は導入を待機しても、それ以上良好な腎機能での早期導入と比べて生命予後に差はない。また eGFR < 8 mL/分/1.73 m² での導入は観察研究では良好な予後と関連しているが、eGFR 2 mL/分/1.73 m² 未満では予後不良と関連する可能性が指摘されている。しかし、上記の数字基準は探索したエビデンス論文から求めたもので、新たなエビデンス論文ができれば将来変わる可能性がある。

ERA-EDTA レジストリーの前向きコホート研究によると、導入時 eGFR 8 mL/分/1.73 m² 未満群に対し、8~10.5 群は死亡の調整後ハザード比 1.17、10.5 以上の群はハザード比 1.38 であり、高い導入時 eGFR が高い死亡リスクと関連していた¹⁾。また、米国の USRDS レジストリーを用いた大規模後ろ向きコホート研究でも、導入時 eGFR が 5~10 mL/分/1.73 m² の群を対照として、5 以下の群の生命予後が、年齢、透析モダリティ、併存疾患の重症度別に検討しても有意に良好で、10 以上の群で有意に生命予後が不良であった²⁾。つまり近年の多数のコホート研究では、eGFR で 5~10 mL/分/1.73 m² 程度での導入の生命予後の優位性が証明されている。しかし、これまでの報告は観察研究あるいはコホート研究であり、さまざまなバイアスの関与が指摘されていた。そこで、2010 年に本テーマにおいての唯一の RCT である IDEAL 研究が発表された³⁾。オーストラリアおよびニュージーランドにおいて、Cockcroft-Gault 式での eGFR 10~14 mL/分/1.73 m² での『早期導入群』と 5~7 mL/分/1.73 m² での『晩期導入群』との間で生命予後を比較したものである。その結果、早期群は晩期群に比べて、総死亡のアウトカム改善効果は認められなかった。結論として、十分に管理され尿毒症症状の出現がない状態であれ

ば、eGFR 7 mL/分/1.73 m²程度までは導入を遅らせても導入後予後は変わらないとしている。

わが国からは、山縣らの日本透析医学会のレジストリーによる2007年新規導入患者の検討がある。導入時eGFR 4~6 mL/分/1.73 m²に対して、各種因子で調整した後も、8以上で12カ月死亡率は有意に高く、2未満でも統計学的に有意ではなかったが死亡リスクが増大する傾向にあった⁴⁾。

さらに、同じく日本透析医学会の検討^{a)}で、1988年、1989年に透析導入した患者において、導入時のeGFR 4~6 mL/分/1.73 m²を基準として、6以上で導入された患者は2005年末までの16年あるいは17年予後は有意に不良であった。ただし、当時の導入時平均年齢は現在と比べ約10歳低く、糖尿病性腎症が27%であるなど患者背景が異なり、解釈には注意を要する。

これら、IDEAL研究のCockcroft-Gault式による7 mL/分/1.73 m²を目指して導入しても、導入後予後が悪化しなかったという結果と、山縣らによる日本人の推算式を用いた透析導入患者でeGFR 8 mL/分/1.73 m²以上で予後が悪化したという結果とを踏まえ、eGFR 8 mL/分/1.73 m²を上限値として設定した。実際、現行の各国のガイドライン(The CARIガイドライン^{b)}、ERA-EDTAガイドライン^{c)}など)で示すように、尿毒症症状が出現していなくてもeGFR 6 mL/分/1.73 m²程度での導入は妥当であると考えられる。しかしeGFRは血清Cr濃度を利用する式で構成されており、高齢者や筋肉量が少ない患者ではeGFRを過大評価する傾向にあるため、解釈に注意を要する。eGFRなどの腎機能のみで画一的に導入を決定することは危険であり、従来通り、年齢、原疾患、臨床徴候、日常生活障害度などを重視して導入時期を決定すべきである。

IDEAL研究はRCTであるためエビデンスレベル2であるが、晩期導入群も尿毒症症状出現によって約75%は目標eGFRである7 mL/分/1.73 m²以上の導入となっており、結局は両群の導入時eGFRの差は1.8 mL/分/1.73 m²と有意差はあるものの少ないこと、早期導入群と晩期導入群で生命予後に差がなく、生命予後を改善させるような導入時腎機能を示した根拠とならないと考えられ本ステートメント

は、疫学的知見に基づいた記述であり、推奨グレードは設定しなかった。

2. 透析導入時併存合併症・導入時状態

1) 腎不全に伴う介入可能な併存合併症

透析導入後の生命予後に寄与する導入時併存合併症を検討したさまざまな研究によると、UK Renalレジストリーでは、年齢、人種、原疾患、透析モダリティ、糖尿病、CVDの既往、喫煙、貧血、血清アルブミン、Ca濃度などが⁵⁾、特に75歳以上の高齢者においてのフランスREINレジストリーでは、BMI、糖尿病、うっ血性心不全、末梢動脈疾患、不整脈、活動性悪性腫瘍、極度の行動制限状態、移乗困難、非計画的導入などが⁶⁾、スペインからの報告で腹膜透析導入患者の死亡リスクとなるのは、年齢、心血管疾患既往、PDの非自由選択およびnegative selectionが特定されている⁷⁾。糖尿病性腎症由来の腎不全や低栄養、多数の合併症(Charlson Comorbidity index高値)を併発していると予後不良であることは既存の事実であるが、非計画導入やADLが低いことも予後不良因子として認識すべきである。特に非計画導入とは、生命の危機に直面するような緊急的な透析導入⁶⁾や血管留置型カテーテルを用いての透析導入と考えられるが、CQ3に示すように、感染症の発症率が有意に高率になることが導入後生命予後不良に関与している可能性が高いと考えられる。腎不全に伴う介入可能な併存合併症については、腎臓専門医のもとで積極的な加療が推奨され、計画的な透析導入を進めることが望ましい。

2) 残存腎機能(≒尿量)

PDでは残存腎機能が生命予後に寄与する報告が多数存在するが、血液透析患者では不明であった。Shafiらは、血液透析導入患者の導入時尿量を1日コップ1杯(≒250 mL)以上出ているか否かで、導入後の総・心血管死亡へのリスクを前向きに検討しているが、導入時尿量は関係ないとしている。導入時に尿量が多い群は早期腎臓専門医紹介、利尿薬の使用率、貧血のコントロール、低い炎症反応などに関連していた⁸⁾。

一方で2006年12月31日現在の「わが国の慢性透析療法の現況」では、導入時尿量が1日600 mL以

下では予後が不良であり、1,200～1,400 mLの群が最も予後が良好であった^{a)}。つまり導入時尿量がある程度保たれていることも、良好な生命予後に関連する可能性がある。

この理由として、透析導入時死因および透析患者全体としての死因として、頻度の高いうっ血性心不全(=体液過剰)の発症と関連している可能性がある。実際に、わが国の透析医学会の1989年、1990年に透析を導入した患者の長期予後を見た山縣らの検討によっても、うっ血性心不全は不良な予後との関連が示されている⁹⁾。導入時尿量については、上記のように前向きコホート研究があるものの、生命予後には関連していなかった。わが国からの後ろ向きコホート研究では尿量の多いほうが生命予後が良好であることも示されており、血液透析患者においても、残腎機能が透析導入後の予後と関連する可能性がある。

■ 文献検索

PubMed(キーワード: dialysis, initiation, mortality, survival, comorbidity)で、2008年1月～2011年7月の期間で検索した。文献4, 9に関しては、わが国の疫学研究の結果であり、検索対象期間外であったが採用した。

■ 参考にした二次資料

- a. 日本透析医学会統計調査委員会. 図説 わが国の慢性透析療法の現況(2006年12月31日現在). 2007; 45-53.
- b. Hemodialysis Adequacy Work Group. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(Suppl 1): S2-90.
- c. Kelly J, et al. Caring for Australians with Renal Impairment (CARI). The CARI guidelines. Acceptance into dialysis guidelines. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10: 46-60.
- d. European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis. European Renal Association. Measurement of renal function, when to refer and when to start dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 7-15.

■ 参考文献

1. Stel VS, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3175-82.(レベル4)
2. Wright S, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1828-35.(レベル4)
3. Cooper BA, et al. *N Engl J Med* 2010; 363: 609-19.(レベル2)
4. Yamagata K, et al. *Ther Apher Dial* 2012; 16: 54-62.(レベル4)
5. Wagner M, et al. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 894-902.(レベル4)
6. Couchoud C, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1553-61.(レベル4)
7. Portoles J, et al. *Perit Dial Int* 2009; 29: 150-7.(レベル4)
8. Shafi T, et al. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 348-58.(レベル4)
9. Yamagata K, et al. *Ther Apher Dial* 2012; 16: 111-20.(レベル4)

CQ 3

透析導入後の生命予後を改善するために、推奨されるバスキュラーアクセス作製時期はいつか？

推奨グレード C2 中心静脈カテーテル(CVC)による透析導入は生命予後を悪化させる可能性があり、CVCによる透析導入を避けることが望ましい。

推奨グレード C1 CVCによる透析導入を避けるため、初回穿刺の30日以上前、少なくとも14日以上前に動静脈瘻または動静脈グラフトによるバスキュラーアクセスを作製することを推奨する。

背景・目的

バスキュラーアクセスは、血液透析治療には不可欠である。中心静脈カテーテル(CVC: central venous catheter)によるバスキュラーアクセスは、挿入直後から使用が可能であるが、動静脈瘻(AVF)あるいは動静脈グラフト(AVG)によるバスキュラーアクセスは作製後、実際の穿刺を行うまでに発達の期間が必要である。こうしたAVF、AVGの初回穿刺までの期間は、施設の診療パターンによる差や、国際的にも差が見られることが知られている。このため、主に開存率で表されるアクセスの予後と、バスキュラーアクセス作製から初回穿刺までの期間との間の関連性について検討した。

解説

バスキュラーアクセスの作製時期と生命予後との直接的な関連をみた報告は見当たらなかった。しかし、下記のようにCVCをアクセスとして使用した場合には不良な予後と関連がみられることから、CVCによる透析導入は推奨グレードをC2とした。一方AVF、AVGの作製から初回穿刺までの期間に関しては、その長短とアクセスの開存性との間には関連があるとの報告がみられた。さらに、AVF、AVGの閉塞はCVCによる導入あるいはその後のCVCの使用と関連するため、AVF、AVGの開存性が確保される穿刺までの期間が、生命予後にも好影響を与えると考えられた。このため、下記のようなエビデンスを基にして推奨グレードをC1とした。

1. アクセスの種類と生命予後との関連

CVCは発達の期間が不要であるが、複数の観察研究で、CVCをアクセスとした場合、それ以外のアクセスに比較して、不良な予後と関連することが示されている。

スペインの3透析施設で、導入患者538例を対象とした報告では¹⁾、CVCによる導入は全死亡(ハザード比1.75, 95%CI: 1.25-2.46)だけではなく、全入院、感染症関連入院、アクセス関連入院頻度が増加することとの関連が示されている。さらにUSRDSのデータを使用したWasseらの報告でも²⁾、90日目でAVFを持っている患者は、CVCをアクセスとしている患者と比較して、調整後に全死亡(ハザード比0.71, 95%CI: 0.62-0.82)、心血管死亡(ハザード比0.69, 95%CI: 0.56-0.84)の頻度が低かった。さらに、DOPPSの米国内のみのデータを使用した最新の報告³⁾においても、透析導入患者を6カ月間観察した検討で、CVCで導入された患者は、アクセスに関連する入院だけではなく、感染症入院を約2.3倍に、全入院を約72%増加させることが明らかになった。

以上のように、導入患者において、バスキュラーアクセスとしてCVCを使用することは、不良な予後と関連する。このため、CVCで透析を導入することは可能な限り避けるべきである。

2. 穿刺開始時期とアクセス開存性との関連

さまざまな検索を試みたが、穿刺開始時期と死亡率など生命予後との関連についての検討は見当たらなかった。一方、AVFやAVGもアクセス不全をき

たと、CVC を用いた透析が必要となり、生命予後の悪化と関連する可能性がある。こうした、アクセスの開存性と穿刺時期との関連については複数の検討が行われている。

導入期に AVF をアクセスとして使用された患者 894 例を対象として行われた穿刺時期とアクセス不全発症との関連についての検討⁴⁾では、作製後 43～84 日後に初回穿刺された患者を対照群とし、14 日未満で初回穿刺された患者ではアクセス不全発症のハザード比 2.27 ($p=0.02$) であった。特に、AVF 穿刺前に CVC を使用した患者では、アクセス不全の発症が効率であった(ハザード比 1.81, $p=0.01$)。さらに、イタリアの 3 透析施設で 446 例を対象とした検討⁵⁾では、作製後 30 日未満に穿刺を行うと、それ以降に穿刺した場合と比較して、初回アクセス不全のリスクは約 1.9 倍に増加した。さらに、最終的にそのアクセスが使用できなくなるリスクは、作製後 15 日以内に穿刺を行うことで約 2.1 倍に増加した。

さらに、医療経済的観点からも、台湾の 2 施設における 486 例の導入患者を対象とした報告において、導入後に AVF, AVG を作製した群と比較して、導入前にアクセスを作製した群で医療費が少なく、入院期間も短かった(1 カ月以上前の作製： $p<0.001$, 1 カ月未満の作製： $p<0.01$)。なお、この検討では、導入後 1 年間のアクセスの開存率は、各種因子で調整後は導入後作製群と比較して、他の 2 群間は差がみられなかったが、単変量生存解析では 1 カ月以上前に作製していた群で開存率が低かった。ただし導入後の開存率を比較しており、リードタイム・バイアスの可能性は否定できない⁶⁾。

なお施設解析では、非定的データが得られている。DOPPS の 309 施設、グラフト 2,730, AVF 2,154

を対象とし、各施設単位の一般的なアクセス使用開始時期と観察期間の中央値 4 カ月以内の各アクセスにおけるアクセス不全との比較では、いずれも差はみられなかった⁷⁾。このことは、施設単位の診療方針よりは、患者個人の血管の状況などが大きく影響する可能性を示唆している。

実際の臨床では、明確な導入時期を事前に決定することは困難で、原疾患・腎機能の低下速度を踏まえた慎重な作製時期の見極めが重要である。また、保存期の患者では上肢静脈の温存にも留意する必要がある。

文献検索

PubMed(キーワード: vascular access, dialysis, arteriovenous, survival, timing, vascular access type)にて、2000 年 1 月 1 日～2011 年 7 月の期間で検索を行い、コホート研究 7 件を選択した。なお、文献 3)については、刊行は 2011 年 11 月であるが、ウェブ上の公開が 2011 年 3 月であり、選択した文献に含めた。

参考文献

1. Lorenzo V, et al. Am J Kidney Dis 2004 ; 43 : 999-1007.(レベル 4)
2. Wasse H, et al. Sem Dial 2008 ; 21 : 483-9.(レベル 4)
3. Ng LJ, et al. Nephrol Dial Transplant 2011 ; 26 : 3659-66.(レベル 4)
4. Rayner HC, et al. Kidney Int 2003 ; 63 : 323-30.(レベル 4)
5. Ravani P, et al. J Am Soc Nephrol 2004 ; 15 : 204-9.(レベル 4)
6. Wu LC, et al. Kaohsiung J Med Sci 2009 ; 25 : 521-9.(レベル 4)
7. Saran R, et al. Nephrol Dial Transplant 2004 ; 19 : 2334-40.(レベル 4)

透析導入前の腎移植(先行的腎移植)は生命予後を改善するため推奨されるか？

推奨グレードC1 透析導入前の腎移植(先行的腎移植)は透析療法を経てからの腎移植に比べ生命予後を改善する可能性があるため推奨する。

背景・目的

腎移植は透析療法と並ぶ、末期腎不全に対する腎代替療法である。わが国では一定期間の維持透析療法を経てから腎移植を行う場合が多く、透析を経ない先行的腎移植(preemptive kidney transplantation: PEKT)の施行割合は少ない。PEKTを含め、腎移植前透析期間が腎移植の成績に及ぼす影響、およびその意義を検討した。

解説

PEKTは透析を経てからの腎移植に比べ、移植腎生着率および患者生存率が良好である^{1~6)}。また拒絶反応も少なく^{1~3)}、QOL面でも透析に費やす時間、より厳格な食事、水分管理、アクセスによる美容的不利益、その修復にかかわる入院を避けることができること、また仕事を含めたライフスタイルを維持したままでの生活が可能となることなど、PEKTには数多くの利点がある^{6a)}。さらに小児ではPEKTによる最終身長への成長の獲得が期待できる⁷⁾。また、医療経済的にもPEKTは安価である。

PEKTは透析を経た群に比較してその生命予後が良好であることは、欧米の過去の大規模臨床研究に示されている。Mangeらは、USRDS(U.S. Renal Data System)から1994年1月~1997年6月の生体

腎移植患者8,481例を対象として移植後4年の観察研究を行い、移植前の透析療法が腎喪失のリスクであることを示した¹⁾。またKasiskeらは、1995~1998年にUNOS登録38,836例の初回腎移植患者を対象に移植後5年の観察研究を行ったところ、PEKTは透析療法後腎移植に比べて、腎喪失リスクと患者死亡リスクが献腎および生体腎を問わず低いことを示した⁶⁾。さらにMeier-Kriescheらは、the U.S. Renal Transplant Scientific RegistryとUSRDSより1988年10月~1997年6月の初回腎移植患者73,103例を対象に移植後8年間観察研究を行った結果、PEKTに比べて、6カ月でも透析療法を行えば移植腎、および患者死亡のリスクとなりうることを示した⁵⁾。

比較的最近の単一腎移植施設からの報告では、1~2年程度の透析を経た移植患者とPEKT患者の比較では、PEKTの優位性が示されず⁸⁾、献腎移植でのみその優位性が示された^{9,10)}。最近の腎移植患者に対するエビデンスレベルの高い大規模臨床研究の報告、さらにはわが国での透析を経てからの腎移植との比較検討が待たれる。

PEKTが患者生存率を改善するという期待は、別の側面、すなわちCVDによる死亡を早期の腎移植により減少させられることで、移植腎が機能したままの死亡(death with functioning graft: DWFG)を減少させるという事実からなる。CKDはCVDの危険因子であり、CKDのステージが進行するにつれ

て CVD は増加する(本章 CQ 2 参照)。

なお、患者生存および移植腎生着の観点からみると、GFR 15 mL/分/1.73 m²前での PEKT の腎機能予後は、それ以下の GFR で行われた PEKT の腎機能予後と差はないとされている^{11,12)}。しかし、遅延なきよう、かつ拙速にならぬようなタイミングで安全に PEKT が導入できるように、合併症の有無や原疾患による腎機能低下速度から移植をすべき時期を予想する必要がある、余裕をもった CKD 早期からの腎移植施設との連携が不可欠である。また、PEKT を意識した管理が保存期腎不全管理全体を良くすることも期待される。本推奨の根拠となるエビデンスはいずれもレベル 4 以下の弱いものであるが、当ガイドラインの推奨グレード決定基準に準じて、C1 の相当すると考えた。

文献検索

PubMed(キーワード: preemptive kidney transplantation, survival, height growth, benefit)で、2008年9月～2011年7月の期間で検索した。2008年9月以前の文献の一部は CKD 診療ガイドライン 2009 から引用した。

参考にした二次資料

- a. Mange KC, et al. Preemptive renal transplantation : why not? Am J Transplant 2003 ; 3 : 1336-40.

参考文献

1. Mange KC, et al. N Engl J Med 2001 ; 344 : 726-31.(レベル 4)
2. Vats AN, et al. Transplantation 2000 ; 69 : 1414-9.(レベル 4)
3. Mange KC, et al. Nephrol Dial Transplant 2003 ; 18 : 172-7.(レベル 4)
4. Meier-Kriesche HU, et al. Kidney Int 2000 ; 58 : 1311-7.(レベル 4)
5. Meier-Kriesche HU, et al. Transplantation 2002 ; 74 : 1377-81.(レベル 4)
6. Kasiske BL, et al. J Am Soc Nephrol 2002 ; 13 : 1358-64.(レベル 4)
7. Harada H, et al. Int J Urol 2001 ; 8 : 205-11.(レベル 4)
8. Jung GO, et al. Transplantation Proc 2010 ; 42 : 766-74.(レベル 4)
9. Witczak BJ, et al. Transplantation 2009 ; 88 : 672-7.(レベル 4)
10. Cransberg K, et al. Am J Transplant 2006 ; 6 : 1858-64.(レベル 4)
11. Ishani A, et al. Am J Kidney Dis 2003 ; 42 : 1275-82.(レベル 4)
12. Akkina SK, et al. Am J Transplant 2008 ; 8 : 2071-6.(レベル 4)

CQ 2

腎移植患者の生命予後および移植腎機能予後を改善するため、どのような移植前 CKD 管理が推奨されるか?

推奨グレード C1 腎移植患者の生命予後および腎機能予後の改善には、移植前からの十分な CKD およびその合併症(腎性貧血, CKD-MBD, CVD・メタボリックシンドローム, 感染症など)の管理・予防を推奨する。

背景・目的

腎移植は CKD の生命予後を改善する¹⁾。免疫抑制薬の進歩による拒絶反応の減少は、移植腎機能予後の向上に大きく寄与し、さらに生命予後を改善させる要因となっている²⁾。そのため最近では、拒絶反応で移植腎を喪失することよりも、移植腎機能良好のままそれ以外の問題(CVD など)で死亡する death

with functioning graft(DWFG)が問題となっている。CKD の生命予後改善のためには、DWFG を防ぐことが重要である。KDIGO や当ガイドラインに準じた CKD およびその合併症(貧血や CKD-MBD など)の管理、CVD・メタボリックシンドロームの予防・治療、禁煙、ワクチン接種など、移植前保存期・透析導入前に行うべき対策がある。腎移植後の再発腎炎に関しては、その再発リスクを考えるうえ

で、移植前に原疾患の確認が必要である。

解説

1. 腎性貧血

腎移植前の保存期での貧血是正(第7章参照)は妥当である

腎移植前の貧血が移植後腎機能に与える影響に関する見解は明確でないが、腎移植後早期の貧血がその後のCVDと関連する可能性がある³⁾。一方で、腎移植前のエリスロポエチン抵抗性(rHuEPO>300 U/kg/週を使用しながらHb<11 g/dLで定義)が移植腎機能予後を悪化させる可能性が示されている⁴⁾。保存期での貧血の生命予後への影響などを踏まえ、かつ腎移植後貧血は長期の移植腎機能予後を悪化することが報告されている⁵⁾ことから、腎移植前に貧血を是正することは妥当であると思われる。

2. CKD-MBD

腎移植前の適切なCKD-MBD管理(第8章参照)は妥当である

腎移植後のCKD-MBDは保存期腎不全、透析期腎不全とは異なるMBDを有する。腎移植後CKD-MBDに影響を与える腎移植前の要因としては、CKD G5D区分からのキャリアオーバー、遷延性副甲状腺機能亢進症などがあげられる。腎移植後のCKD-MBDを予測する因子、予防などの報告が少ない理由として、腎移植後の要因が大きく影響することがあげられる。今後の腎移植後QOLおよび生命予後改善を考慮すると、対応・予防策を検討していくべきである。

腎移植後は移植待機患者と比べて、骨折率が上がることが示されている。Ballら⁶⁾は腎移植待機患者の骨折は2.9/1,000例/年であったのに対して、腎移植後患者で3.3/1,000例/年と報告した。しかし腎移植後の長期的な骨折のリスクは明確ではない。

腎移植後骨折率に影響を与える移植前因子としては、年齢、女性、長期の透析歴、糖尿病などが指摘されている。また、腎移植前の副甲状腺機能亢進

および腎移植後遷延性副甲状腺機能亢進症と骨密度の関係はまちまちである^{6,7)}。腎移植前の副甲状腺機能の過剰抑制が腎移植後の骨密度低下につながる恐れもあり、注意を要する⁸⁾。

腎移植後の遷延性副甲状腺機能亢進症を惹起する移植前因子として、透析歴、PTH高値⁹⁾が報告されており、遷延性副甲状腺機能亢進症は高カルシウム血症の原因となる¹⁰⁾。腎移植後早期は低リン血症が高率に出現し、腎移植前からのFGF23の関与が示されているものの、その長期的影響は不明である¹⁰⁾。

以上から、腎移植前にCKD-MBD(特に適切なPTH値の管理)は十分注意して管理する必要がある。

3. CVD

腎移植前のCVD評価と積極的治療(第4章参照)は妥当である

CKDはCVDの危険因子であり、CKDのステージが進行するにつれてCVDは増加する¹¹⁾。一方、CVDによる死亡は腎移植で減少する¹²⁾。腎移植患者では移植待機患者に比して、CVDによる死亡は少ない。これは冠動脈多枝病変を有する患者でも同様である¹³⁾。腎移植前保存期・透析導入前に冠動脈の状態を把握しておく必要があり、PCIやCABGなどの観血的治療適応腎移植候補者に対しては、術前に積極的治療が必要である¹⁴⁾。

CKDにおけるCVDは、健常人に比べるとそのパターンが異なっており、虚血性心疾患の増加が相対的に少ないのに対して、尿毒症による心筋症から起こる突然死や不整脈などが相対的に多い¹⁵⁾。左心室肥大(LVH)に伴う左室心室重量増加は腎移植後の患者死亡と大きくかかわっているが¹⁶⁾、腎移植による改善はない¹²⁾とされ、腎移植前の保存期CKD期あるいは透析導入後も、血圧や貧血管理を厳しくすることによりLVHを減らしておくことが必要である¹⁷⁾。CKD G3~G5区分にかけてLVHは進行する¹⁸⁾。また、透析歴によりLVHは進行するため¹⁹⁾、透析期間を短くして、可能なら先行的腎移植を考慮することも選択肢の一つである。

4. 肥満

腎移植前の肥満・メタボリックシンドロームの評価と治療(第15章参照)は妥当である

肥満は手術合併症(創部離開, 創部感染など)のリスクとしてCKDにかかわらず報告されており, 腎移植においても肥満レシピエントでは手術合併症が多いことが指摘されている²⁰⁾. また腎移植前肥満はその後の糖尿病発症²¹⁾や, delayed graft functionのリスクとなることが示されている²²⁾. 一方で, 腎移植時肥満の腎機能予後や生命予後に対する影響は報告により結果はまちまちである^{20,23)}. また, BMIもしくはウエスト周囲径など評価方法の違いによって, 異なる病態が関与している可能性がある²⁴⁾. レシピエント候補の適切な体重・肥満管理は重要ではあるが, その目的達成のために腎移植を延期し, 透析期間を過度に長期化することは, 生命予後に影響する可能性があり注意を要する.

5. 喫煙

腎移植前から禁煙することを推奨する

腎移植時に喫煙歴のあるレシピエントは喫煙歴のないレシピエントに比較して, 腎機能予後および生命予後ともに悪く, 腎移植1年後のeGFRも喫煙歴のある群で低かったことが報告されている²⁵⁾. 腎移植1年以内, 特に10日内の急性拒絶が喫煙既往のある患者で多かったことがあげられ, 一部免疫学的機序が関与することが示唆される. 腎移植前に禁煙していることが望ましい.

6. 感染症

腎移植前のCKDステージ早期からの積極的なワクチン接種が妥当である

活動性感染症があるか, 免疫抑制薬使用による感染症再燃の可能性のある保菌状態のレシピエントは, 腎移植前に対応が必要である. 腎移植前からの管理・予防が求められるのがHBV, HCV, 結核などである.

HBs抗原陽性レシピエントは, HBs抗原陰性レシ

ピエントに比べて, 死亡と移植腎喪失のリスクが高い²⁶⁾. 最近の免疫抑制薬と抗ウイルス薬使用を反映した2001~2007年のデータからは患者生存と腎生着は変わりなかったが, 肝不全が増加した²⁷⁾. 透析患者のHBV感染は, 感染後にキャリアーになる可能性が高く²⁸⁾, 腎移植後に感染したときはセロコンバージョンがほとんど期待できない²⁹⁾. 感染を防ぐ方法の一つがワクチン接種による抗体獲得であるが, 抗体獲得率は腎機能が悪化すると少なくなる³⁰⁾. よって, 腎移植希望の腎不全患者は移植後HBV感染を防ぐためにも, CKDステージ早期からの積極的なワクチン接種が必要である.

HCVに感染したレシピエントは, 感染していないレシピエントに比べ死亡と移植腎喪失のリスクが高い³¹⁾. GFR 50 mL/分以下でのリバビリン投与は禁忌であり, インターフェロン(IFN)単剤療法やその後のPeg-IFN単剤療法でのSVRはあまり高くないが³²⁾, 高度な肝線維化がなければ, 腎移植前に可能な限りSVRを達成しておくのがよい. しかし, SVRを達成できなくても腎移植することにより生命予後は改善する³³⁾.

一般人に比べて19倍に増加する腎移植後活動性結核³⁴⁾のほとんどが, 潜在性感染からの再燃である. 潜在性結核感染の把握とともに, 活動性結核の既往がある候補者は, 不完全な治療となっていないか治療期間や内容を聞いておくべきである.

7. 腎不全に至った腎疾患の再発

腎不全に至った腎疾患の解明に努力し, 腎移植後再発の可能性を予想して術前に説明することは妥当である

末期腎不全に至った原疾患によらず, 腎移植後に原疾患が再発することがある. 2,026例を追跡したカナダのレジストリー [平均追跡期間80カ月(0~204カ月)] 全体での移植後腎炎の5, 10, 15年後発症率は, 5.5, 10.1, 15.7%であった. そのうち腎移植前に生検にて腎炎を診断されたレシピエントの移植後腎炎再発率は, 5, 10, 15年で9.9, 18.7, 24.3%であった. そのうち15年の経過のなかでIgA腎症の再発は25.3%, FSGSは12.6%認められ, 再発腎

炎で上位を占めた³⁵⁾。オーストラリアの1,505例の再発腎炎コホート研究では、再発腎炎による腎移植後10年間における腎喪失率は全体で約8.4%であり、慢性拒絶、DWFGに次いで第3位の移植腎喪失の原因であった。また原疾患が腎炎以外で腎移植となったコホートと腎喪失率に差はなかったが、腎炎の原因は独立した危険因子で、FSGS, MPGN type Iで腎喪失率が高かった³⁶⁾。再発が確認されたFSGS症例への再移植や組織診断として確定しているdense deposit diseaseなど、再発が極めて高率であり、かつ腎喪失の可能性が高い場合には、移植の適応を慎重に判断する必要がある。このように再発腎炎は移植腎予後に影響する可能性があり、一般に再発の頻度が高い末期腎不全の原疾患を有している場合は、術前に十分な説明を行うことが望ましく、再発のリスクを最小限にすべく、移植時期や血縁ドナーのドナー適格性評価などの検討が行われるべきである。腎疾患によっては透析期間と移植後腎予後、腎移植後再発との関連を示す報告もあるものの³⁷⁾、まだ検討は不十分である。

本CQに対するステートメントはレベル4以下の弱いエビデンスであるが、臨床現場の実情を勘案し、グループ内のコンセンサスとして、C1レベルで推奨すべきとした。

■ 文献検索

PubMed(キーワード: kidney transplant, anemia, mineral and bone disorder, obesity, metabolic syndrome, smoking, nephritis)で、2000年1月~2011年7月の期間で検索した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. Wolfe RA, et al. N Engl J Med 1999; 341: 1725-30.(レベル4)
2. Tojimbara T, et al. Am J Transplant 2007; 7: 609-17.(レベル4)
3. Djamali A, et al. Transplantation 2003; 76: 816-20.(レベル4)
4. Campise M, et al. Nephrol Dial Transplant 2005; 20(Suppl 8): viii8-viii12.(レベル4)
5. Choukroun G, et al. J Am Soc Nephrol 2012; 23: 360-8.(レベ

- ル2)
6. Ball AM, et al. JAMA 2002; 288: 3014-8.(レベル4)
7. Vautour LM, et al. Osteoporos Int 2004; 15: 160-7.(レベル4)
8. Kanaan N, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 1887-92.(レベル4)
9. Messa P, et al. Kidney Int 1998; 54: 1704-13.(レベル4)
10. Kawarazaki H, et al. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 2691-5.(レベル4)
11. Go AS, et al. N Engl J Med 2004; 351: 1296-305.(レベル4)
12. Meier-Kriesche HU, et al. Am J Transplant 2004; 4: 1662-8.(レベル4)
13. Jones DG, et al. Am J Transplant 2009; 9: 1846-52.(レベル4)
14. De Lima JJ, et al. Transplantation 2010; 89: 845-50.(レベル4)
15. Patel RK, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 1807-11.(レベル4)
16. McGregor E, et al. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 93-8.(レベル5)
17. Levin A, et al. Am J Kidney Dis 1999; 34: 125-34.(レベル4)
18. Chen SC, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 2750-8.(レベル4)
19. Foley RN, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 805-13.(レベル2)
20. Johnson DW, et al. Transplantation 2002; 74: 675-81.(レベル4)
21. Kasiske BL, et al. Am J Transplant 2003; 3: 178-85.(レベル4)
22. Molnar MZ, et al. Kidney Int 2011; 80: 218-24.(レベル4)
23. Cacciola RA, et al. Transplant Proc 2008; 40: 3408-12.(レベル4)
24. Kovesdy CP, et al. Am J Transplant 2010; 10: 2644-51.(レベル4)
25. Nogueira JM, et al. Am J Kidney Dis 2010; 55: 907-15.(レベル4)
26. Fabrizi F, et al. Am J Transplant 2005; 5: 2913-21.(レベル1)
27. Reddy PN, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 1481-7.(レベル4)
28. Burdick RA, et al. Kidney Int 2003; 63: 2222-9.(レベル5)
29. Harnett JD, et al. Transplantation 1987; 44: 369-76.(レベル5)
30. DaRoza G, et al. Am J Kidney Dis 2003; 42: 1184-92.(レベル4)
31. Mathurin P, et al. Hepatology 1999; 29: 257-63.(レベル4)
32. Werner T, et al. Transplantation 2010; 90: 407-11.(レベル4)
33. Bloom RD, et al. Am J Transplant 2005; 5: 139-44.(レベル4)
34. Torre-Cisneros J, et al. Clin Infect Dis 2009; 48: 1657-65.(レベル4)
35. Chailimpamontree W, et al. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 843-51.(レベル4)
36. Briganti EM, et al. N Engl J Med 2002; 347: 103-9.(レベル4)
37. Little MA, et al. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 3219-25.(レベル4)

CQ 3

生体腎ドナーの術後腎機能予後および生命予後を悪化させないためにはどのような CKD 管理が推奨されるか？

推奨グレード C1 生体腎ドナーにおいては、腎提供前に十分な腎機能の評価や腎機能低下要因の除外、あるいは治療を行うことを推奨する。

推奨グレード C1 腎提供後の生体腎ドナーにおいては、高血圧、アルブミン尿・血尿の発症や CVD の新たな出現などに注意して、CKD としての長期的な管理を推奨する。

背景・目的

生体腎ドナーは腎提供後に片腎となるため、腎機能が大幅に低下する。特に、人種的に糸球体濾過量が低く、高齢な日本人ドナーでは提供後に CKD ステージ 3 となることが多い。このような生体腎ドナーの腎提供後の腎機能予後や生命予後、およびその危険因子は、最近になって報告が増加してきたため、今回、それらをまとめて対策を検討した。

解説

腎ドナーの生命予後、腎機能予後、その他合併症を検討した質の高い臨床研究は数が少なく、上記ステートメントは十分なエビデンスに支持されたものではないが、以下のような背景と研究結果から作成されたものである。

1. 生命予後

十分に術前検討されたドナーにおいては、腎提供後の生命予後は良いと思われる

白人種を中心とした追跡調査¹⁾では、年齢、性別を調整した一般人口と比べ、生命予後は変わらなかった。腎提供後の短期生命予後、長期生命予後に関連する因子を検討した試験において²⁾、黒人種、男性、高血圧が短期生命予後に関連し、長期生命予後にはさらに年齢および喫煙に関連していた。わが国のドナー横断調査においても、予測生存計算式で算出された生命予後と比較してドナー心血管予後は

良好である。一方、一般人口と比べて相対的に悪性腫瘍による死亡が多くなる可能性が示唆されている³⁾。

ドナーとして適格と判断された候補者は一般人口より健康であることが多く、一般人口とドナーの生命予後の単純比較はできないが、ドナーと同程度に健康な人口と比べた際も生命予後などに差がないとされている²⁾。また、高齢ドナーも増加してきているが、高齢者(70歳以上)においても、同程度の健康水準の一般人口と比較して良好な生命予後であることが示されている⁴⁾。以上から、生命予後の観点からは、十分に術前検討されたドナーにおいては、腎提供後の生命予後は良いと思われる。

2. 腎機能予後

十分に術前評価されたドナーにおいては、腎機能予後は良いと思われるが、腎提供後も長期的経過観察が妥当である

過去起点前向き調査にて追跡しえた 3,698 例のドナー調査から計算された透析導入率は、180/1,000,000 例/年であった。米国の一般人口における 269/1,000,000 例/年と比べると、少ない結果となった。わが国での報告³⁾でも透析導入率は一般人口よりも少ないことが示されているものの、腎提供していなければさらに末期腎不全に至るドナーは少なかったことも否定はできない。高齢ドナーにおいても腎機能は保たれることが示されている⁵⁾。一方、わが国からの報告では、長期的に観察しえたわが国のドナーの一部は、腎提供後 10 年以上を経て、心不

全、CVD、感染症を契機に急激に腎機能が悪化し末期腎不全に至っており、経過のなかでこのような合併症を呈するドナーは透析療法が必要となる可能性も示唆された⁶⁾。

平均12年間の追跡で、ドナーのeGFRは移植前と比べて約76%の機能を維持し、経時的iohexol測定GFRの推移は、移植後1年毎に0.2 mL/分/1.73 m²上昇した¹⁾。またわが国の報告⁷⁾でも、移植後は85%のドナーがCKD G3区分になるものの、eGFRは年間約0.97 mL/分/1.73 m²上昇し、一般的CKDにおける経時的腎機能低下とは異なる経過をたどることを報告している。移植後腎機能60 mL/分/1.73 m²未満となるリスクは、高年齢、BMI高値、性別(女性)と関連していた。

移植後アルブミン尿が出現したドナーは、よりiohexol GFRが高く、移植後年数が相関し、男性はよりアルブミン尿が出現しやすかった¹⁾。コントロール群を対象とした研究のシステマティックレビューでも、時間の経過とともにドナーでは蛋白尿が増加したことが認められている⁸⁾。わが国の横断研究でも、移植後のアルブミン尿の増加が報告されている⁹⁾。

また報告がまだ少ないものの、移植後ドナーの持続的潜血尿も移植前後で発症・増加し、移植後腎機能低下につながる可能性が示唆されている¹⁰⁾。

以上の腎機能予後の観点から、十分に術前評価されたドナーにおいては、腎機能予後は良いと思われるが、腎提供後も長期的経過観察が推奨される。

3. 高血圧、CVDなど

十分に術前評価されたドナーにおいては、腎提供後に合併症が増加することは多くないものの、血圧の上昇は認められる可能性があり、長期的経過観察が妥当である

1,278例のドナーに対して一般人口6,369例のコントロールが選定された比較試験では、死亡、CVDの複合エンドポイントを主要エンドポイントとして両群で差はなかった¹⁾。さらに複合エンドポイントの個々のイベント(心筋梗塞、脳卒中、冠動脈形成術、心臓バイパス術、頸動脈血管形成術、腹部動脈瘤形

成術、末梢血管バイパス術)を比較しても差は認めなかった。また副次的エンドポイントの高血圧発症診断までの時間は、ドナーにおいてより早期に診断されることが多かった(29.1 vs. 20.6/1,000例/年; ハザード比1.4, 95%CI: 1.2-1.7, p<0.001)¹¹⁾。なお高血圧発症は年齢とBMIに相関した¹⁾。

コントロール群と比較した研究のシステマティックレビューでは、5年以上の経過のなかでドナーの収縮期血圧は約5 mmHg高かった¹²⁾。

総合的健康尺度(BMI, 血圧, GFR, 尿アルブミン, ヘモグロビン, 血糖, コレステロール, 中性脂肪, HDL, 糖尿病, 癌, 虚血性心疾患, 脳血管病, 喫煙, 降圧薬使用)について、年齢, 性別, 人種, BMIで調整されたNHANESから抽出された一般人口と比べて、ドナーはeGFR, 血圧, 尿中アルブミン, ヘモグロビン, 血糖, 脂質代謝指標が低く、喫煙, 担癌割合が低かった¹⁾。

以上から、十分に術前評価されたドナーにおいては、腎提供後に合併症が増加することは多くないものの、血圧の上昇は認められる可能性があり、長期的経過観察が推奨される。

4. QOL

QOLの指標は複数の報告で、一般人口と比べてドナーでは身体的健康尺度、精神的健康尺度ともに不変もしくは高いレベルを維持していた^{1,13,14)}。

5. 腎提供後妊娠

妊娠可能、妊娠希望のあるドナーにおいては、腎提供後の妊娠におけるデメリットについても十分な説明が推奨される

腎提供後妊娠が母体、胎児に与える影響はまだ不明な点が多い。Ibrahimらは単施設での腎提供後アンケート調査¹⁵⁾から、腎提供後妊娠は、母体合併症(妊娠高血圧症、妊娠高血圧腎症、妊娠糖尿病)、胎児合併症(未熟児、胎児仮死、流産)の発生頻度は一般人口(non-Hispanic white)と比べてほぼ同程度と報告している。しかし、腎提供前に比べると腎提供後では、胎児発育・出生、母体、妊娠合併症発症はより悪い結果であった。またReiseterら¹⁶⁾はノル

ウエーの移植レジストリーと一般人口レジストリーを比較して、ドナーの妊娠高血圧腎症発症には差がないと報告しているが、腎提供前に比べ、腎提供後で妊娠高血圧腎症の発生は有意に高かった。いずれの報告も移植前後での母体・胎児合併症の出現頻度を比べると腎提供後は合併症が多いことを示している。

以上から、妊娠可能または妊娠希望のあるドナーにおいては、腎提供後の妊娠におけるデメリットについても十分な説明を行うことが推奨される。

本 CQ に対するステートメントはレベル 4 以下の弱いエビデンスであるが、臨床現場の実情を勘案し、グループ内のコンセンサスとして、C1 レベルで推奨すべきとした。

■ 文献検索

PubMed(キーワード: kidney transplant, living kidney donor, mortality, morbidity, quality of life, pregnancy)で、2000 年 1 月～2011 年 7 月の期間で検索した。それ以降は、必要に応じ重要な文献は採用した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. Ibrahim HN, et al. N Engl J Med 2009 ; 360 : 459-69.(レベル 4)
2. Segev DL, et al. JAMA 2010 ; 303 : 959-66.(レベル 4)
3. Okamoto M, et al. Transplantation 2009 ; 87 : 419-23.(レベル 4)
4. Berger JC, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 2887-93.(レベル 4)
5. Dols LF, et al. Am J Transplant 2011 ; 11 : 737-42.(レベル 4)
6. Kido R, et al. Am J Transplant 2009 ; 9 : 2514-9.(レベル 4)
7. Kido R, et al. Clin Exp Nephrol 2010 ; 14 : 356-62.(レベル 4)
8. Garg AX, et al. Kidney Int 2006 ; 70 : 1801-10.(レベル 1)
9. Yazawa M, et al. Clin Exp Nephrol 2011 ; 15 : 514-21.(レベル 5)
10. Kido R, et al. Am J Transplant 2010 ; 10 : 1597-604.(レベル 4)
11. Garg AX, et al. Transplantation 2008 ; 86 : 399-406.(レベル 4)
12. Boudville N, et al. Ann Intern Med 2006 ; 145 : 185-96.(レベル 1)
13. Mjoen G, et al. Am J Transplant 2011 ; 11 : 1315-9.(レベル 4)
14. Clemens K, et al. Am J Transplant 2011 ; 11 : 463-9.(レベル 4)
15. Ibrahim HN, et al. Am J Transplant 2009 ; 9 : 825-34.(レベル 4)
16. Reisaeter AV, et al. Am J Transplant 2009 ; 9 : 820-4.(レベル 4)

本章では、65歳以上を高齢者として一括して取り扱う。本来ならば65～74歳(前期高齢者)と75歳～(後期高齢者)を区別した記載が望ましいが、エビデ

ンスの不足から、これらの群間の相違は明らかではなく、今後の検討課題と考えられる。

CQ 1

顕微鏡的血尿を伴う高齢者に尿路系悪性腫瘍のスクリーニングは推奨されるか？

- 顕微鏡的血尿を伴う高齢者では尿路系悪性腫瘍の頻度が高く、スクリーニング検査(腹部超音波、尿細胞診、膀胱鏡など)を推奨する。

背景・目的

無症候性顕微鏡的血尿を伴う高齢者において、血尿の原因疾患を鑑別するとき、全例に尿路系悪性腫瘍のスクリーニングを行うべきか、明らかではない。

解説

顕微鏡的あるいは肉眼的血尿単独陽性の場合に悪性腫瘍など致命的病変が見つかる可能性は、女性全体で4.9%、40歳未満の男性で8.8%、40歳以上の男性で14.4%であったとする米国の報告がある^{1,a)}。顕微鏡的血尿と比べて肉眼的血尿陽性の場合には、膀胱癌や腎癌など悪性疾患が発見される可能性がさらに高くなる¹⁾。40歳以上、高度血尿(25RBC/HPF)、男性であることが、尿路系悪性腫瘍発症の危険因子とする報告もある²⁾。また(一過性を含む)肉眼的血尿のほか、喫煙歴、有害物質への曝露、40歳以上(特に50歳以上^{b)})、泌尿器科疾患の既往、排尿刺激症状、尿路感染の既往、鎮痛薬常用、骨盤放射線照射歴、シクロホスファミドの治療歴などが尿路上皮癌(膀胱癌、腎盂尿管癌)の危険因子であり^{a)}、1つでも

みられる場合には、腎膀胱部超音波検査、尿細胞診(3日間連続の早朝尿検査)³⁾、膀胱鏡、排泄性CT尿路造影などの精査を行うことがこれまでのガイドラインなどで推奨されている^{ab)}。以前の報告では、無症候性顕微鏡的血尿の経過観察3年以内に1%の患者で膀胱癌あるいは前立腺癌が発見され、4%の患者でその他の原因疾患が診断されるため、特に最初の3年間の経過観察が重要であるとされてきた⁴⁾。近年は、顕微鏡的血尿患者に限れば、スクリーニング検査としてエコー、KUB、膀胱鏡を施行し、異常を認めたものにIVPを施行した場合、致命的病変を見逃す率は1%未満であり^{5,6)}、検査所見陰性と診断されたものがその後悪性疾患を発症する率は非常に低いとされている⁷⁾。以上から、日常診療で高齢者において顕微鏡的血尿を指摘された場合、初期段階での尿路系悪性腫瘍のスクリーニングは施行されるべきである。

文献検索

海外文献については1970～2011年7月31日を対象期間とし、MEDLINE(キーワード: microscopic hematuria, malignant, elderly)、およびPubMed

(キーワード: microscopic hematuria, malignant, elderly)にて検索を行い, 検索結果のなかから本 CQ に関する論文を選択した。

■ 参考にした二次資料

- a. Grossfeld GD, et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy--part II: patient evaluation, cytology, voided markers, imaging, cystoscopy, nephrology evaluation, and follow-up. *Urology* 2001; 57: 604-10.
- b. Cohen RA, et al. Clinical practice. Microscopic hematuria. *N*

Engl J Med 2003; 348: 2330-8.

■ 参考文献

1. Mariani AJ, et al. *J Urol* 1989; 141: 350-5.(レベル 4)
2. Jung H, et al. *J Urol* 2011; 185: 1698-703.(レベル 4)
3. Badalament RA, et al. *Cancer* 1987; 60: 1423-7.(レベル 4)
4. Murakami S, et al. *J Urol* 1990; 144: 99-101.(レベル 4)
5. Edwards TJ, et al. *BJU Int* 2011; 107: 247-52.(レベル 4)
6. Cauberg EC, et al. *J Endourol* 2011; 25: 1733-40.(レベル 4)
7. Madeb R, et al. *Urology* 2010; 75: 20-5.(レベル 4)

CQ 2 高齢者 CKD の原因検索に腎生検は推奨されるか?

- 高齢者の腎生検を禁忌とする根拠はないが, 腎機能予後と生命予後とを考慮し, その実施の判断には慎重を期する。

背景・目的

年齢に伴う腎臓の主要な構造的変化は, 血管内膜線維化, 糸球体硬化, 尿細管萎縮と間質線維化^{a)}, 80 歳以上の腎臓重量は, 40 歳未満に比べ 32% 減少するとされる^{b)}. 機能的変化としては, 30 歳以上で CCr が 0.75 mL/分/年減少するという報告^{c)}や, 70 歳以上で GFR 1.05 mL/分/年減少するという報告もある^{d)}. 持続する蛋白尿, 血尿, 進行する腎機能障害などが高齢者でみられた場合, 原因検索として腎生検を施行すべきかどうかには議論がある. 年齢とともに腎機能が徐々に低下し, 構造的にも腎の加齢性変化を伴う高齢者において, 腎生検を施行し, 治療につなげられるのか. 腎生検施行により得られる診断の有用性と合併症の危険性を比較した場合, どちらを重要視すべきかは明らかではない。

解説

一般の CKD 患者に対し, 腎生検の有無に関する 2 群間の腎機能予後を比較した検討はなく, 高齢者においても同様である. ただし, 高齢の CKD 患者では, 臨床診断と病理診断が合致しない頻度が一般の CKD 患者より多いとされており¹⁾, 適確な診断と治療方針の決定には重要と考えられる. また, 腎生

検施行による合併症リスクが高齢者において有意に高いとするエビデンスはなく, 高齢であるからといって腎生検を禁忌とする根拠はない. ただし, 高齢者において腎生検の適応(第 1 章 CQ8 表 1 参照)がある場合には, 腎機能予後と生命予後とを考慮し, その実施の判断には慎重を期すべきである。

■ 文献検索

海外文献については 1970~2011 年 7 月 31 日を対象期間とし, MEDLINE(キーワード: renal biopsy, elderly, CKD), および PubMed(キーワード: renal biopsy, elderly, CKD)にて検索を行い, 検索結果のなかから本 CQ に関する論文を選択した。

■ 参考にした二次資料

- a. Zhou XJ, et al. The aging kidney. *Kidney Int* 2008; 74: 710-20.
- b. Tauchi H, et al. Age changes in the human kidney of the different races. *Gerontologia* 1971; 17: 87-97.
- c. Lindeman RD, et al. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 278-85.
- d. Fehrman-Ekholm I, et al. Renal function in the elderly (>70 years old) measured by means of iohexol clearance, serum creatinine, serum urea and estimated clearance. *Scand J Urol Nephrol* 2004; 38: 73-7.

参考文献

1. Ferro G, et al. Clin Nephrol 2006 ; 65 : 243-7.(レベル 4)

CQ 3

禁煙は高齢者 CKD の腎機能障害進行を抑制するため推奨されるか？

推奨グレード B 禁煙は高齢者 CKD の腎機能障害進行を抑制する可能性があり，推奨する。

背景・目的

喫煙は CVD の危険因子であるが，禁煙が高齢者 CKD において腎機能障害進行を有意に抑制するか明らかではない。

解説

一般住民での調査では，喫煙が CKD の発症^{1~3)}に 関与する独立した予測因子であることが示されており，糖尿病患者でも喫煙が微量アルブミン尿の有意な予測因子と報告されている^{4,5)}。17 文献を解析した システマティックレビューでも，喫煙が CKD 発症の独立した危険因子であると結論されている⁶⁾。また，喫煙は CKD 患者の蛋白尿を増加させ⁷⁾，腎機能障害の進行を促進することも示されている⁸⁾。65 歳以上の高齢者を 41% 含む研究でも同様な結果を得ている⁹⁾。米国の大規模なコホート研究である the National Health and Nutrition Examination Survey II の解析では，1 日 20 本以上の喫煙者が末期腎不全に至るリスクは，非喫煙者の 2.3 倍と結論されている¹⁰⁾。そして，以上のような一般の CKD 患者と同様に，高齢の CKD 患者においても喫煙が CKD の発症・進行リスクであることが示されている¹¹⁾。

一方，禁煙の効果に関しては，腎機能正常でアルブミン尿を有する糖尿病患者では，禁煙によるアルブミン尿の減少が報告されている⁴⁾。また，すでに糖尿病性腎症を有する患者においても，禁煙により腎機能障害の進行が抑制される^{7,12)}。わが国の地域住民のコホート研究では，現在の喫煙は CKD 発症の予測因子であるが，過去の喫煙では有意なリスク

の上昇は認めず，禁煙による CKD 進行の抑制効果が示唆される²⁾。高齢者 CKD においても同様に，禁煙がその進行抑制に重要であるとする症例対照研究¹¹⁾が報告されている。

以上より，禁煙は高齢の CKD 患者においても腎機能障害進行を抑制する可能性があり，推奨する。

文献検索

海外文献については 1970~2011 年 7 月 31 日を対象期間とし，MEDLINE(キーワード: smoking, elderly, CKD)，および PubMed(キーワード: smoking, elderly, CKD)にて検索を行い，検索結果のなかから本 CQ に関する論文を選択した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Tozawa M, et al. Kidney Int 2002 ; 62 : 956-62.(レベル 4)
2. Yamagata K, et al. Kidney Int 2007 ; 71 : 159-66.(レベル 4)
3. Haroun MK, et al. J Am Soc Nephrol 2003 ; 14 : 2934-41.(レベル 4)
4. Chase HP, et al. JAMA 1991 ; 265 : 614-7.(レベル 4)
5. Ikeda Y, et al. Diabetes Res Clin Pract 1997 ; 36 : 57-61.(レベル 4)
6. Jones-Burton C, et al. Am J Nephrol 2007 ; 27 : 342-51.(レベル 1)
7. Sawicki PT, et al. Diabetes Care 1994 ; 17 : 126-31.(レベル 4)
8. Orth SR, et al. Nephrol Dial Transplant 2005 ; 20 : 2414-19.(レベル 4)
9. Ejerblad E, et al. J Am Soc Nephrol 2004 ; 15 : 2178-85.(レベル 4)
10. Stengel B, et al. Epidemiology 2003 ; 14 : 479-87.(レベル 4)
11. Bleyer AJ, et al. Kidney Int 2000 ; 57 : 2072-9.(レベル 4)
12. Gambaro G, et al. Diabetes Nutr Metab 2001 ; 14 : 337-42.(レベル 4)

CQ 4 高齢者 CKD にワクチン接種は推奨されるか？

推奨グレード C1 高齢者 CKD では免疫能の低下から易感染性および感染症の重症化の可能性が高く、ワクチン接種(肺炎球菌・インフルエンザ)を推奨する。

背景・目的

高齢の CKD 患者に対するワクチン接種(肺炎球菌、インフルエンザ)は、その効用、副作用などを考慮し、推奨されるべきか不明である。

解説

インフルエンザは、一般人口において感染による死亡や合併症の原因となる流行性疾患で、定期的なワクチン接種による予防が重要である。特に高齢者の場合は、肺炎を併発して重症化することがあり、インフルエンザワクチンの接種は肺炎の予防につながる。心・肺・肝疾患などを有するハイリスクの高齢者では、健康高齢者に比較しインフルエンザワクチン接種により、入院・全死亡が有意に減少することが示されている¹⁾。United States Renal Data System(USRDS)の報告では、66 歳以上の CKD 患者へのインフルエンザワクチン接種により、1~3 月の全死亡、入院のリスクがそれぞれ未接種の患者に比べ 34%、13%低下することが示されている²⁾。よって接種不相当例を除くすべての CKD 患者において、インフルエンザワクチンの定期接種が推奨される^{a)}。なお、わが国では予防接種法により「65 歳以上の方」、「60 歳以上 64 歳以下で、じん臓の機能に障害があり、身の回りの生活を極度に制限される方」については定期の予防接種を一部公費負担で受けることができる。

肺炎球菌は、高齢者の市中肺炎では最多の起原菌で、30~50%が耐性菌であると報告されている。USRDS の報告では、66 歳以上の CKD 患者は非 CKD 患者に比べて肺炎の罹患率が有意に高いことが示されている²⁾。米国 Centers for Disease Control and Prevention(CDC)は、65 歳以上の高齢者や 2 歳以上 65 歳未満のハイリスクグループ(慢性心疾患、

慢性肺疾患、糖尿病)に肺炎球菌ワクチンの接種を推奨している^{b)}。推奨度は低いものの、慢性腎不全とネフローゼ症候群の患者にも接種が推奨されている。CKD 患者における肺炎球菌ワクチンの有用性を検討した報告はほとんどないが、少なくとも 65 歳以上あるいは他の危険因子を有する患者には接種を考慮する必要がある。ワクチン接種から 5 年以上経過すると抗体価が低下するため、CDC は初回接種が 65 歳未満で、5 年経過して 65 歳以上となった者に再接種を推奨している。

ワクチン接種は、肺炎など感染症の発症を抑制するだけでなく、インフルエンザワクチン接種が高齢の CKD 患者の動脈硬化性心疾患の発症を 10%減少したとする報告もある³⁾。一方、高齢の CKD 患者では、ワクチン接種による有効な抗体価が得られるか明らかではないが^{b)}、ワクチン接種を無効とする根拠にはならない。以上より、本 CQ の回答として、ワーキンググループ内の合議により、C1 グレードで 65 歳以上の高齢 CKD 患者にはワクチン接種を推奨するとした。

文献検索

海外文献については 1970~2011 年 7 月 31 日を対象期間とし、MEDLINE(キーワード: vaccination, elderly, CKD)、および PubMed(キーワード: vaccination, elderly, CKD)にて検索を行い、検索結果のなかから本 CQ に関する論文を選択した。

参考にした二次資料

- Fiore AE, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP), 2007. MMWR Recomm Rep 2007 ; 56 : 1-54.
- Prevention of pneumococcal disease : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP). MMWR Recomm Rep 1997 ; 46 : 1-24.

参考文献

1. Hak E, et al. Clin Infect Dis 2002 ; 35 : 370-7.(レベル 4)
2. Collins AJ, et al. Am J Kidney Dis 2008 ; 51 : S1-S320.(レベ

ル 4)

3. Snyder JJ, et al. J Am Soc Nephrol 2009 ; 20 : 1614-22.(レベ
ル 4)

CQ 5

たんぱく質摂取制限は高齢者 CKD の腎機能障害進行を抑制するため、推奨されるか？

推奨グレード C1 高齢者 CKD においても、たんぱく質摂取制限は腎機能障害進行を抑制する可能性があり、推奨する。末期腎不全に進行するリスクが高く、十分なエネルギーが摂取されている高齢者 CKD へのたんぱく質摂取制限の目安として、0.8 g/kg・標準体重/日を指導する。

背景・目的

一般の CKD 患者に対するたんぱく質制限食の腎不全進行抑制効果については、その有効性が示されているが、高齢の CKD 患者においても同様に腎機能障害進行抑制効果があるかについては議論がある。

解説

一般の CKD 患者に対するたんぱく質制限食の腎不全進行抑制効果については、Cochrane review で 40 件の RCT のメタ解析があり、たんぱく質摂取制限がコントロールに比し透析導入率を 40% 減少させ、その有効性が示されている¹⁾。また 1,524 例を対象とした Cochrane collaboration 研究では、その相対危険度は 0.69 であった²⁾。実際のたんぱく質制限の目標レベルには議論があり、本ガイドラインでは末期腎不全への進行リスクの高い CKD ステージ G3b 以降の患者に 0.6~0.8 g/kg・標準体重/日の指導(到達目標は 0.75~0.9 g/kg・標準体重/日)を推奨している(第 3 章 CQ1 を参照)。

高齢 CKD 患者を対象として、たんぱく質摂取制限による腎機能障害の進行抑制効果を検討した RCT はない。しかし、たんぱく質制限食の効果を検討した多くの研究において、対象者として 70 歳以上の患者が含まれていることを考慮すると^{1,3~7)}、高齢者に対するたんぱく質制限食の効果を否定すること

はできない。ただし高齢者 CKD ではステージ G3b 以上が末期腎不全のリスクとなるが、ステージ G4 以下では死亡のリスクが末期腎不全のリスクを上回っており、ステージ G5 に至ってようやく末期腎不全のリスクが死亡のリスクを上回るとする報告もあり⁵⁾、たんぱく質摂取制限の適応は一般の CKD とは異なるものと考えられる。たんぱく質摂取制限の安全性については、たんぱく質制限食による低栄養の発症に注意を喚起している報告がある⁶⁾。一方、たんぱく質制限食でも安全に継続可能であったとする報告もあるが^{7,8)}、超たんぱく質摂取制限(0.6 g/kg・標準体重/日未満)では長期間経過した後、主に透析導入後の死亡リスクの増加が示唆されている⁹⁾。そこで本 CQ に対する回答としては、ワーキンググループ内の合議により、CKD のステージを限定せずに、死亡リスクより末期腎不全への進行リスクが高いと考えられ、さらに食思不振などから低栄養の危険性が高いことを考慮して、C1 グレードで十分なエネルギーが摂取されている高齢者 CKD に対して、0.8 g/kg・標準体重/日を目安としたたんぱく質摂取制限を指導するとした。

文献検索

海外文献については 1970~2011 年 7 月 31 日を対
象期間とし、MEDLINE(キーワード: dietary pro-
tein restriction, CKD)、および PubMed(キーワ-
ード: dietary protein restriction, CKD)にて検索を行

い、検索結果のなかから本 CQ に関する論文を選択した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. Fouque D, et al. Nephrol Dial Transplant 2000 ; 15 : 1986-92.(レベル 1)
2. Fouque D, et al. Cochrane Database Syst Rev 2006 ; 19(2) :

CD001892.(レベル 1)

3. Rosman JB, et al. Lancet 1984 ; 2 : 1291-6.(レベル 2)
4. Rosman JB, et al. Kidney Int 1989 ; 27(Suppl) : S96-S102.(レベル 2)
5. O'Hare AM, et al. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 2758-65.(レベル 4)
6. Meloni C, et al. J Ren Nutr 2002 ; 12 : 96-101.(レベル 3)
7. Meloni C, et al. J Ren Nutr 2004 ; 14 : 208-13.(レベル 3)
8. Brunori G, et al. Am J Kidney Dis 2007 ; 49 : 569-80.(レベル 2)
9. Menon V, et al. Am J Kidney Dis 2009 ; 53 : 208-17.(レベル 3)

CQ 6

食塩摂取制限は高齢者 CKD の腎機能障害進行を抑制するため推奨されるか？

推奨グレード C1 高血圧を合併する高齢者 CKD においても食塩摂取制限は降圧に有効であり、推奨する。制限の目安としては、3 g/日以上 6 g/日未満を指導する。

背景・目的

高齢者では、一般的に食塩感受性が亢進しており^{1,2)}、降圧には食塩摂取制限 6 g/日未満が推奨されるが、CKD 患者において減塩が腎機能障害を抑制するかは不明である。

解説

食塩摂取制限が高齢者 CKD の腎機能障害進行を抑制するかについては、臨床研究による直接の検討はなされていない。

Luft FC らは 20~70 歳の正常血圧者 390 例と高血圧患者 212 例を対象とし、生理食塩水 2 L を点滴した研究結果を報告している¹⁾。その結果、高齢者では食塩感受性が高まっており、摂取食塩が血圧に影響しやすいことが明らかとなった。また Appel LJ らは 60~80 歳の高齢者 681 例を対象とし、減塩群と非減塩群に無作為に割り付け、降圧効果と CVD 発症を比較した(TONE 研究)。その結果、減塩群で有意に血圧が低下することを報告した²⁾。また、高齢者における減塩による降圧効果はメタ解析によって

も確認されている³⁾。

以上より、高齢 CKD 患者において、食塩制限は降圧に有効であり、間接的に腎機能障害進行を抑制する可能性がある。そこでワーキンググループ内の合議により、C1 グレードで制限の目標としては、一般の CKD 患者と同等の 3 g/日以上 6 g/日未満を推奨することとした(第 3 章 CQ2 参照)。ただし、過度の食塩摂取不足による過剰降圧や低ナトリウム血症には注意を要する。

■ 文献検索

1970~2011 年 7 月 31 日を対象期間とし、PubMed (キーワード: salt または sodium, elderly, chronic kidney disease)にて検索を行い、検索結果のなかから本 CQ に関する論文を選択した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. Luft FC, et al. Am J Hypertens 1992 ; 5 : 520-8.(レベル 4)
2. Appel LJ, et al. Arch Intern Med 2001 ; 161 : 685-93.(レベル

2)

3. Alam S, et al. J Hum Hypertens 1999; 13: 367-74.(レベル1)

CQ 7

降圧薬療法は高血圧を伴う高齢者 CKD の腎機能障害進行を抑制するため、推奨されるか？

推奨グレード B 降圧薬療法は、高血圧を伴う高齢者 CKD の腎機能障害進行および CVD 合併を抑制するため、推奨する。

推奨グレード C1 高血圧を伴う高齢者の糖尿病非合併 CKD には、140/90 mmHg 未満を目指して緩徐に降圧することを推奨する。

推奨グレード C1 高血圧を伴う高齢者の糖尿病非合併 CKD で A2, A3 区分には、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しながら、さらに 130/80 mmHg 未満を目指して緩徐に降圧することを推奨する。ただし過剰な降圧は生命予後を悪化させるため、避けるべきである。

推奨グレード C1 高血圧を伴う高齢者の糖尿病合併 CKD には、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しながら、130/80 mmHg 未満を目指して緩徐に降圧することを推奨する。

推奨グレード C1 高血圧を伴う高齢者 CKD に対する降圧薬としては、Ca 拮抗薬、利尿薬、もしくは RA 系阻害薬の単剤療法を推奨する。降圧不十分な場合には、これらの併用療法を行う。

背景・目的

高齢者 CKD においても、降圧薬療法は CVD 発症を抑制する。その際には臓器循環不全に注意し、緩徐に降圧させることが重要とされる^{1~7)}。しかし、高齢者 CKD における降圧薬療法の腎機能障害進行抑制効果は明らかではなく、また降圧目標値も確立されていない。

解説

1. 降圧効果と降圧目標値の設定

高血圧が CKD 進行の危険因子となることが報告されている。65 歳以上のサン・パウロの一般住民 269 例を前向きに 8 年間追跡した EPIDOSO 研究では、高齢であるほど、また拡張期血圧が高いほど、腎機能障害が進行した⁸⁾。65 歳以上を対象とする SHEP 研究のプラセボ群 2,181 例でも、収縮期血圧が高いほど腎機能障害が進行した⁹⁾。また Okada ら

は、70 歳以上の CKD 患者 104 例を対象として家庭血圧と腎機能の関係についてコホート研究を行った結果、家庭収縮期血圧と eGFR の変化とに負の相関 ($r = -0.55$) を認めた¹⁰⁾。ステージ G3a 区分以上の CKD を合併した退役軍人(平均年齢 68 歳)を対象とした研究でも、収縮期および拡張期血圧の降圧に応じて末期腎不全のリスクが低下していた¹¹⁾。

本ガイドラインでは、腎機能障害の進行抑制および CVD 合併予防を目指した、高血圧を伴う一般成人の糖尿病非合併 CKD の降圧目標値を、140/90 mmHg 未満としている。また糖尿病非合併 CKD でも A2, A3 区分や糖尿病合併 CKD では、降圧目標値として 130/80 mmHg 未満を推奨している(第 4 章 CQ2 を参照)。この目標値の根拠となったエビデンスには、高齢者 CKD を含んだ対象患者による研究結果も含まれている。一方、高齢者 CKD のみを対象とした研究は限られており、Suzuki らは、65 歳以上の高血圧を有する CKD 患者 58 例を対象とし、Ca 拮抗薬であるベニジピンを用いた症例-対照研究を

行った。その結果、収縮期血圧 160 mmHg 以下にコントロールすることで腎保護効果があることを報告している¹⁾。さらに、Hayashi らは 65~85 歳の高血圧患者を対象としたエホニジピンによる RCT (JATOS 研究) を行い、CKD 患者を対象としたそのサブ解析において収縮期血圧が 160 mmHg 以下なら eGFR が改善することを報告した¹²⁾。これらの結果は高齢者 CKD の腎機能障害の進行抑制を目指した降圧目標値が収縮期血圧 160 mmHg 以下である可能性を示唆しており、一般成人 CKD の目標値よりかなり高めである。これは、CKD 患者に限定されない 80 歳以上の高齢者を対象とした HYVET 研究において、全死亡、脳卒中による死亡および心不全のリスクを減少させた降圧目標値 150/80 mmHg が、一般成人の目標値より高値であった傾向に合致している²⁾。よって、高齢者 CKD の腎機能障害進行抑制を目指した至適降圧目標値は、一般成人 CKD より高めになる可能性があるが、現時点では十分なエビデンスがあるとはいえない。一方、糖尿病や蛋白尿を伴い、腎機能障害の進行や脳血管障害を含む CVD 発症の高リスクと考えられる高齢者 CKD に対しては、より厳格な降圧が望ましいと考えられる。以上を踏まえたワーキンググループ内での合議により、高血圧を伴う高齢者の糖尿病非合併 CKD に対しては、まず 140/90 mmHg 未満を目指して緩徐に降圧する。そしてさらに、高血圧を伴う高齢者の糖尿病非合併 CKD で A1, A2 区分に対しては、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しながら、130/80 mmHg 未満を目指して緩徐に降圧する。また高血圧を伴う高齢者の糖尿病合併 CKD に対しては、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しながら、130/80 mmHg 未満を目指して緩徐に降圧するよう、いずれも C1 レベルで推奨することとした(第 4 章 CQ2 を参照)。

2. 過剰降圧への注意

ただし、高齢者においては過度の降圧には十分な注意を要する。80 歳以上の高齢者を対象とした INDANA 研究のメタ解析では、過剰降圧により降圧療法の利点は副作用で相殺されることが示された⁴⁾。また、対象中に多くの高齢者を含む INDANA

研究の別のメタ解析においては、収縮期血圧 120 mmHg 以下および拡張期血圧 65 mmHg 以下で総死亡が増加する Jカーブ現象が認められた¹³⁾。やはり対象中に多くの高齢者を含む CKD ステージ G3a~G4 区分を対象とした観察研究では、正常腎機能のコントロール群では収縮期血圧 120 mmHg 未満で脳血管障害のリスクが最少となったのに対し、CKD 群では収縮期血圧 120 mmHg 未満および 130 mmHg 以上で脳血管障害のリスクが有意に増加しており、脳血管障害についても Jカーブ現象が認められた¹⁴⁾。高齢者の降圧薬療法においては、全死亡や CVD 発症に関する Jカーブ現象が他にも報告されており^{11,15)}、特に高齢者 CKD を対象とした前者では 110/70 mmHg 未満の血圧値が全死亡の危険因子であった。さらに上述の SHEP 研究のサブ解析でも、拡張期血圧 60 mmHg 未満への降圧は予後不良であった¹⁶⁾。以上を踏まえたワーキンググループ内での合議により、高血圧を伴う高齢者 CKD に対しては、過剰な降圧は生命予後を悪化させるために避けるべきとした。なお、現状ではエビデンスに基づいた降圧目標の下限値は設定困難であり、患者の全身状態に応じて個々に定めるべきである。

3. 降圧薬の選択

高血圧を伴う高齢者 CKD に対する降圧薬療法としては、Ca 拮抗薬が腎機能障害の進行を抑制した^{1,12)}。利尿薬や RA 系阻害薬を用いて高齢者 CKD の進行抑制効果を検討した報告はないが、これらの薬剤には高齢者を対象とした CVD 発症予防効果を示すエビデンスが集積しており^{17~20)}、ワーキンググループ内での合議により、第一選択薬として各降圧薬を並列に表記して、C1 レベルで推奨することとした。ただし、高齢者では虚血性腎障害や動脈硬化性腎動脈狭窄症を合併する可能性が高く、利尿薬や RA 系阻害薬の初期量は少量から開始し、必要に応じて時間をかけて増量する。

■ 文献検索

1970~2011 年 7 月 31 日を対象期間とし、PubMed (キーワード: antihypertensive therapy, elderly, chronic kidney disease) にて検索を行い、検索結果

のなかから本 CQ に関する論文を選択した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. Suzuki H, et al. Clin Exp Hypertens 2001 ; 23 : 189-201.(レベル 4)
2. Beckett NS, et al. N Engl J Med 2008 ; 358 : 1887-98.(レベル 2)
3. Fagard RH, et al. Arch Intern Med 2007 ; 167 : 1884-91.(レベル 4)
4. Gueyffier F, et al. Lancet 1999 ; 353 : 793-6.(レベル 4)
5. Staessen JA, et al. Lancet 2000 ; 355 : 865-72.(レベル 1)
6. Collaborative Research Group. JAMA 1991 ; 265 : 3255-64.(レベル 2)
7. Pahor M, et al. Arch Intern Med 1998 ; 158 : 1340-5.(レベル 2)
8. Sesso R, et al. Nephrology(Carlton)2008 ; 13 : 99-103.(レベル 4)
9. Young JH, et al. J Am Soc Nephrol 2002 ; 13 : 2776-82.(レベル 4)
10. Okada T, et al. Hypertens Res 2009 ; 32 : 1123-9.(レベル 4)
11. Agarwal R. Clin J Am Soc Nephrol 2009 ; 4 : 830-7.(レベル 4)
12. Hayashi K, et al. Hypertens Res 2010 ; 33 : 1211-20.(レベル 4)
13. Boutitie F, et al. Ann Intern Med 2002 ; 136 : 438-48.(レベル 1)
14. Weiner DE, et al. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 960-6.(レベル 4)
15. Denardo SJ, et al. Am J Med 2010 ; 123 : 719-26.(レベル 4)
16. Somes GW, et al. Arch Intern Med 1999 ; 159 : 2004-9.(レベル 4)
17. Kostis JB, et al. JAMA 1997 ; 278 : 212-6.(レベル 4)
18. Meesserli FH, et al. JAMA 1998 ; 279 : 1903-7.(レベル 1)
19. Dahlöf B, et al. Lancet 2002 ; 359 : 995-1003.(レベル 2)
20. Frances CD, et al. Arch Intern Med 2000 ; 160 : 2645-50.(レベル 4)

CQ 8

高齢者CKDのヘモグロビン目標値は11~13 mg/dLが推奨されるか？

推奨グレード C1 高齢者 CKD においては、Hb 値が 10 g/dL 未満で ESA による貧血治療を開始するよう推奨する。

推奨グレード D CVD イベントを増加させる可能性があり、ESA により Hb 値を 13 g/dL 以上に維持することは推奨しない。

高齢者 CKD における ESA 抵抗性貧血への ESA 大量投与は避け、ESA 抵抗性の原因検索を行うべきである。

背景・目的

現時点での Hb 目標値はガイドラインにより異なっており(第7章 CQ1, 2 参照), 治療開始 Hb 値, 至適 Hb 目標値および ESA 投与量を確定するには更なる研究結果が待たれる。

解説

CHOIR 研究(対象患者の平均年齢 66 歳)では、Hb を高値(13.5 g/dL)に維持した群が低値(11.3 g/dL)に維持した群より、一次エンドポイント(死亡, 心筋

梗塞, 心不全による入院, 脳卒中)への到達が有意に増加していた¹⁾。そのサブ解析²⁾では、目標 Hb 値に到達しないこととエリスロポエチン投与量が一次エンドポイントと関連し、その補正モデルでも、大量エリスロポエチン投与が一次エンドポイントと有意に関連していた。またエリスロポエチン投与量とは独立して、高 Hb 目標値(13.5 g/dL)そのものも危険因子となる可能性が示された。

さらに、2 型糖尿病を有する保存期 CKD 患者 1,872 例(平均年齢 67 歳)を対象とした RCT(TREAT 研究)では、プラセボ群(Hb 目標値 > 9 g/dL(中央値 10.6 g/dL))に比較してダルボポエチンを投与した

高 Hb 群(中央値 12.5 g/dL)で QOL は改善したが、脳卒中が多かった³⁾。またそのサブ解析では、ダルベポエチン初期抵抗性患者では、Hb 目標値(13 g/dL)を目指してダルベポエチンの大量投与がなされ、脳卒中を除く CVD 合併および死亡率が増加することが示された⁴⁾。

以上を踏まえたワーキンググループ内での合議により、高齢者 CKD に対する QOL の改善を目指した腎性貧血治療の目標としては、C1 レベルで一般成人 CKD にも妥当とされる Hb 値が 10 g/dL 未満を目安に ESA による治療を開始し、また D レベルで 13 g/dL 以上には維持しないこととした(第 7 章 CQ1, 2 参照)。また高齢者 CKD においても、ESA 抵抗例では ESA の大量投与に注意し、ESA 抵抗性の原因検索を行うよう推奨した(第 7 章 CQ3 参照)。

■ 文献検索

1970～2011 年 7 月 31 日を対象期間とし、PubMed (キーワード: anemia, elderly, chronic kidney disease)にて検索を行い、検索結果のなかから本 CQ に関する論文を選択した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. Singh AK, et al. N Engl J Med 2006; 355: 2085-98.(レベル 2)
2. Szczech LA, et al. Kidney Int 2008; 74: 791-8.(レベル 4)
3. Pfeffer MA, et al. N Engl J Med 2009; 361: 2019-32.(レベル 2)
4. Solomon SD, et al. N Engl J Med 2010; 363: 1146-55.(レベル 4)

CQ 9

糖尿病を伴う高齢者 CKD の血糖管理目標値は HbA1c 6.9%未満が推奨されるか？

推奨グレード C1 糖尿病を伴う高齢者 CKD に対する厳格な血糖コントロールの有効性は明らかではなく、血糖管理目標値は HbA1c 8.2%未満を目安とする。

糖尿病を伴う高齢者 CKD は低血糖のハイリスク群であり、また低血糖症状に乏しいため、血糖コントロールには十分に注意する。

背景・目的

糖尿病を伴う高齢者 CKD の血糖管理目標値は、明らかではない。

解説

糖尿病を伴う高齢者 CKD の血糖管理目標値に関する研究は、非常に限られている。コホート研究に対する後ろ向き調査であるが、Tanaka らは、60～75 歳の日本人を対象として糖尿病性腎症進行抑制効果を検討した結果、血糖ならびに血圧管理目標値はそれぞれ HbA1c 8.2%未満ならびに平均血圧 100 mmHg 未満が望ましいと報告している¹⁾。さらに 2008 年の糖尿病を伴う高齢者 CKD についての In-

Depth Review^{a)}では、ヨーロッパのガイドライン^{b)}における HbA1c ; 7.5～8.5%とアメリカのガイドライン^{c)}における HbA1c ; 8.0%未満、さらに ACOVE initiative^{d)}による HbA1c 9.0%未満を考慮して、HbA1c 目標値は 8～8.5%としており、Tanaka らの結果とほぼ同等である。以上を踏まえたワーキンググループ内での合議により、糖尿病を伴う高齢者 CKD の血糖管理目標値の目安として、C1 レベルで HbA1c 8.2%未満を推奨することとした。ただし糖尿病を伴う高齢者 CKD であっても、症例によってはさらに厳格な血糖管理が望ましい場合も想定され、どのような症例に適用されるかの基準が今後の課題である。

高齢者の血糖管理において留意すべき特徴としては、以下のような報告がある。Burge らは、55～75

歳の2型糖尿病患者52例を対象とし、SU薬の耐用性は十分であり、低血糖に注意しつつも禁忌ではないと報告している²⁾。またBen-Amiらは、糖尿病治療薬により低血糖を呈した糖尿病患者102例(平均年齢72歳)に関する後ろ向き研究を行った結果、低血糖性昏睡の危険因子として、60歳以上の高齢、腎不全、エネルギー摂取不足、感染症をあげている³⁾。さらにMurataらは、インスリンで治療されている2型糖尿病患者344例(平均年齢66.5歳)を対象として、低血糖時の自覚症状の程度に影響する因子を前向きに検討した結果、高齢患者、糖尿病の知識が少ない患者、細血管合併症が少ない患者、HbA1cが低い患者においては、低血糖症状に乏しく注意を要するとしている⁴⁾。

文献検索

1970～2011年7月31日を対象期間とし、PubMed(キーワード: diabetes, elderly, chronic kidney disease)にて検索を行い、検索結果のなかから本CQに関する論文を選択した。

参考にした二次資料

- Abaterusso C, et al. Treating elderly people with diabetes and stage 3 and 4 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1185-94.
- European Diabetes Working Party for Older People. Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus, 2004. (<http://www.eugms.org/index.php?pid=30>)
- Brown AF, et al. California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51 (Suppl): S265-80.
- Shekelle P, et al. ACOVE: Quality indications for the care of diabetes mellitus in vulnerable elders. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55 (Suppl 2): S312-7.

参考文献

- Tanaka Y, et al. *Diabetes Care* 1998; 21: 116-20.(レベル4)
- Burge MR, et al. *JAMA* 1998; 279: 137-43.(レベル2)
- Ben-Ami H, et al. *Arch Intern Med* 1999; 159: 281-4.(レベル5)
- Murata GH, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 65: 61-7.(レベル4)

CQ 10

スタチン投与は脂質異常症を伴う高齢者CKDの腎機能障害進行を抑制するため、推奨されるか？

推奨グレードC1 スタチン投与は高齢者CKDの腎機能障害進行を抑制する可能性があり、またCVDの合併を抑制するため、推奨する。

推奨グレードC1 高齢者CKDの脂質管理目標値として、LDL-C120 mg/dL未満またはnon-HDL-C150 mg/dL未満を目安とする。

背景・目的

これまで高齢のCKD患者に対する十分なエビデンスがないまま、CVD合併予防を目的としてスタチンによる脂質異常症の管理が推奨されてきた。

解説

高齢者CKDにおけるスタチン治療によるCVDイベントの予防効果は、高齢者を含む複数の研究結果

によって示唆されている(第14章CQ1参照)。一方、高齢者CKD患者における、スタチン治療による腎機能障害の進行抑制効果を検討した報告は限られている。Vidtらは、ロスバスタチンに関する13件の臨床研究より抽出した3,956例のメタ解析を行った。そのなかで65歳以上の2,850例を抽出したサブ解析では、ロスバスタチンの短期的な腎機能改善効果が示されたが、長期間にわたる効果は不明である¹⁾。一方、平均年齢62歳のCKD患者を対象としたSHARP研究では、シンバスタチンとエゼチミブの

併用療法はCVD(虚血性心疾患)合併を抑制したが、腎機能障害の進行や全死亡は抑制しなかった²⁾。また Vidtらのメタ解析の結果からは、管理目標値は明らかではない。よって本CQの回答では、ワーキンググループ内での合議のうえで、スタチン治療は高齢者CKDの腎機能障害の進行を抑制する可能性があり、またCVD合併を抑制するため、C1レベルで推奨することとした。また、一般のCKDと同様に、脂質管理目標値としてLDL-C120 mg/dL未満またはnon-HDL-C150 mg/dL未満(第14章CQ1参照)を目安とするよう、C1レベルで推奨することとした。なお高齢者CKDではスタチン投与により肝機能障害や横紋筋融解症、認知機能低下などの副作用のリスクが高く、投与の際には注意する。

文献検索

1970～2011年7月31日を対象期間とし、PubMed(キーワード: statin, cholesterol disorder, elderly, chronic kidney disease)にて検索を行い、検索結果のなかから本CQに関する論文を選択した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Vidt DG, et al. Am J Cardiol 2006 ; 97 : 1602-6.(レベル1)
2. Barigent C, et al. Lancet 2011 ; 25 : 2181-92(レベル2)

CQ 11

減量は肥満を伴う高齢者CKDの腎機能障害進行を抑制するため、推奨されるか？

推奨グレードC1 体重の適正化は肥満を伴う高齢者CKDの腎機能障害の進行抑制や運動能の改善をもたらす可能性があり、推奨する。

肥満を伴う高齢者CKDへの治療介入では、過剰な食事制限や無理な運動負荷に陥らないよう配慮すべきである。

背景・目的

高齢者CKDにおいては、必要以上の食事制限によって低栄養や循環血漿量の減少をきたしやすく、腎機能障害を進行させてしまう危険性がある。また、合併症や運動能の低下のため運動療法に対する許容には限界がある。したがって、CKDで一般に推奨されている肥満の是正が、高齢者CKDにおいても同様に適用されるべきか明らかではない。

解説

一般に、高齢者の肥満(BMI 30 kg/m²以上)は全死亡危険率を1.1倍に上昇させる¹⁾。また、高齢者では肥満と関連する指標のうち、腹囲ヒップ比(waist-to-hip ratio)がCKD発症や全死亡と関連す

ると報告されている^{2,3)}。しかし、高齢者のメタボリックシンドロームはCKD発症と関連するという報告⁴⁾がある一方で、否定的な報告⁵⁾もある。また高齢者を多く含む大規模研究では、体重減少がCKDの新規発症と関連したという報告もあり、必ずしも体重を減少させることが腎機能の保持と関連するとは限らない⁶⁾。このように、体重の変化とCKDの発症や進行とに一定の関連性が得られない原因として、高齢者では体液量や栄養状態が不安定なことがあげられる。最近、運動や抗肥満薬による積極的な減量プログラムの試みが報告されており、高齢者を含む肥満CKDにおいて実施可能であり、かつ肥満や運動能の改善などの臨床的利益をもたらす可能性が示されている⁷⁻⁹⁾。ただし、腎障害に関しては蛋白尿の減少傾向などの短期的な検討に限定されており、肥満を伴う高齢者CKDにおいて、積極的な肥

満の是正が腎障害の進行を抑制するかは明らかではない。しかし、一般に肥満がCKDの発症・進展に関与することは示されており、個々の患者の身体的状況や能力を勘案し、十分な観察が可能な状況ならば、肥満の改善に伴う長期的な腎機能保持も期待できる。以上より、ワーキンググループ内の合議により肥満を伴う高齢者CKDに対し、グレードC1で長期的な腎機能障害進行抑制を目的とした積極的な体重の適正化を推奨するとした。

文献検索

1970～2011年7月31日を対象期間とし、PubMed(キーワード: obesity and diet and elderly CKD, elderly CKD and obesity and weight reduction, waist-to-height ratio and elderly CKD)にて検索を行い、検索結果のなかから本CQに関する論文を選

択した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Janssen I, et al. *Obes Rev* 2007; 8: 41-59.(レベル1)
2. Elsayed EF, et al. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 49-57.(レベル4)
3. Chou CY, et al. *Intern Med J* 2008; 38: 402-6.(レベル4)
4. Ninomiya T, et al. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 383-91.(レベル4)
5. Tanaka H, et al. *Kidney Int* 2006; 69: 369-74.(レベル4)
6. Tokashiki K, et al. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13: 55-60.(レベル4)
7. Leehey DJ, et al. *Cardiovasc Diabetol* 2009; 8: 62.(レベル2)
8. Cook SA, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 263-8.(レベル4)
9. MacLaughlin HL, et al. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 69-76.(レベル3)

CQ 12

ビスホスホネート製剤投与は高齢者CKDの骨粗鬆症治療に推奨されるか？

推奨グレード B ビスホスホネート製剤の投与は、高齢者CKDの骨折頻度を減少させるため、推奨する。ただし、わが国では高度腎障害例で禁忌もしくは慎重投与とされる薬剤があり、また顎骨壊死などの合併症には十分に注意する。

背景・目的

日本骨粗鬆症学会の「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン」では、骨折予防のエビデンスに基づいた治療指針が示されており、一般に骨粗鬆症治療の第一選択薬としてビスホスホネート製剤をあげている。しかし、ビスホスホネート製剤は主として腎排泄性であることから、CKDの発症や進行と関連する可能性が危惧される。CKD症例におけるビスホスホネート製剤投与と腎障害の悪化という観点から検証を行った。

解説

eGFR 60 mL/分/1.73 m²未満のCKD患者では骨

折の発症率は2倍程度まで増加することが報告されている¹⁾。Fracture Intervention Trial(FIT)に登録された6,458例の女性骨粗鬆症患者を対象に、アレンドロネート投与による骨密度および骨折の頻度について検討したRCTでは、eGFR 45未満およびeGFR 45以上のいずれの群においても、アレンドロネート投与は骨密度を改善し、骨折の頻度を低下させた²⁾。また、副作用の頻度も腎機能によって差はなかったことから、アレンドロネート投与は、腎機能低下を有する女性の骨密度の改善および病的骨折頻度の低下において安全かつ有効であると結論している。一方、リセドロネート投与の影響について検討した9つのRCTのメタ解析では、高齢者を対象として、CCrによる腎機能別(CCr 30未満, 30～50, 50～80 mL/分)に検討し、いずれの群においてもリ

セドロネートは骨密度の保持および骨折発症の低下と関連したと報告している³⁾。また、全身性有害事象および腎機能に関連した有害事象は、投与開始時の腎機能によらず対象群と差は認めなかったことから、リセドロネートは軽度、中等度、重度の腎機能低下を有する女性骨粗鬆症患者において安全かつ有効であると結論している。さらに、わが国では多発性骨髄腫と固形癌の骨転移による骨病変に適応が承認されているゾレドロネートを世界 27 カ国の閉経後女性骨粗鬆症患者 5,035 例に経静脈的に投与し、12 カ月間の経過観察を行った RCT においても、長期観察において、対照患者と比較して腎機能に有意差は認められなかったことが報告されている⁴⁾。

このように、高齢者 CKD 患者におけるアレンドロネートやリセドロネートなどのわが国で広く使用されている経口製剤を含むビスホスホネート製剤の検討では、特に女性において、比較的腎機能障害の進行した症例でも安全に使用でき、骨折の減少や骨密度の増加などの臨床的利益をもたらすと考えられる。以上より、ビスホスホネート製剤投与は CKD を伴う高齢者の骨粗鬆症治療に推奨するとした。また、顎骨壊死などの合併症には十分に注意するとし

た。なおわが国における薬剤添付文書においては、高度腎障害例でリセドロネートは禁忌、アレンドロネートは慎重投与とされている。

■ 文献検索

1970～2011 年 7 月 31 日を対象期間とし、PubMed (キーワード: bisphosphonate and elderly CKD, bisphosphonate and older CKD, bisphosphonate and CKD, bisphosphonate and CKD and osteoporosis, kidney and bisphosphonate, bisphosphonate and renal dysfunction and elderly) にて検索を行い、検索結果のなかから本 CQ に関する論文を選択した。

■ 参考にした二次資料

- a. 日本骨粗鬆症学会. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン.

■ 参考文献

1. Nickolas TL, et al. J Am Soc Nephrol 2006 ; 17 : 3223-32.(レベル 4)
2. Jamal SA, et al. J Bone Miner Res 2007 ; 22 : 503-8.(レベル 2)
3. Miller PD, et al. J Bone Miner Res 2005 ; 20 : 2105-15.(レベル 1)
4. Boonen S, et al. Kidney Int 2008 ; 74 : 641-8.(レベル 2)

CQ 13

高齢者の特発性ネフローゼ症候群に副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用は推奨されるか？

推奨グレード B 副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用療法は、ステロイド抵抗性のネフローゼ症候群を呈する高齢者の特発性膜性腎症の寛解導入に有効なため、推奨する。

推奨グレード C1 副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用療法は、ステロイド抵抗性のネフローゼ症候群を呈する高齢者の巣状分節性糸球体硬化症の寛解導入に有効なため、推奨する。

高齢者ネフローゼ症候群では、易感染性や合併症、生命予後などを勘案して副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用療法を避け、RA 系阻害薬や利尿薬投与などの保存的治療を選択する場合もある。

背景・目的

ネフローゼ症候群における寛解導入にはしばしば副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用療法が必要である。しかし、高齢者においては、一般的に易感染性などから副作用のリスクが高く、合併症や生命予後も考慮して治療法を選択する必要がある^{a)}。

解説

一般に、特発性膜性腎症の腎機能予後は診断時または経過中の尿蛋白量に依存し、特にネフローゼ症候群が持続する症例の腎機能予後は不良であることから、寛解を目指した免疫抑制治療を考慮する必要がある。特発性膜性腎症に対する副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬(シクロホスファミド、クロラムブシル)の併用療法には、寛解導入における有効性および安全性を示す多くのエビデンスがある^{1~3)}。アルキル化薬としてはシクロホスファミドとクロラムブシルの有効性はほぼ同等と考えられ、副作用はシクロホスファミドのほうが軽微であるとされている^{1,2)}。欧米におけるこれらの検討では、特発性膜性腎症に対する、副腎皮質ステロイド薬単独療法の寛解導入における有効性に関しては否定的である。一方、わが国では、厚生労働省特定疾患調査研究班における後ろ向き調査研究で副腎皮質ステロイド薬単独療法の有効性が示されたこともあり^{b,4)}、副腎皮質

ステロイド薬単独療法が第一選択とされ、さらにステロイド抵抗例に対しては、副腎皮質ステロイド薬を漸減して免疫抑制薬(シクロホスファミド、シクロスポリンもしくはミゾリピン)の併用を行う治療が一般的である^{c)}。特発性膜性腎症の免疫抑制薬治療に関して、高齢者のみを対象とした報告は限られているが、診断時65歳以上の特発性膜性腎症患者のうち、1年以上経過観察された41例の治療法別の比較検討では、寛解導入および長期腎機能予後における副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬(クロラムブシル)の併用療法の有効性および安全性が示唆されている⁵⁾。

一方、成人の巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)に対する免疫抑制療法に関する検討は限られているが、18~70歳のステロイド抵抗性FSGSに対して、少量の副腎皮質ステロイド薬とシクロスポリンの併用が寛解導入に有効であることがRCTにより示されている⁶⁾。ただし、本研究に含まれる高齢者は少数と考えられる。また、高齢者のみを対象とした研究として、Toronto Glomerulonephritis Registryに登録された60歳以上のFSGSを対象としたコホート研究がある⁷⁾。レジストリー822例中17例(2%)が抽出されており、診断時にネフローゼ症候群は70.5%と非高齢者と同等に認められ、17例中9例(53%)が免疫抑制療法を受け、治療例の44%に完全寛解が得られ、寛解導入治療として副腎皮質ステロイド薬単独療法の有効性が報告されている。

以上より、高齢者においても、ステロイド抵抗性のネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症の寛解導入に対して、副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬（特にシクロホスファミド）の併用療法を推奨する。また高齢者の FSGS に関しても、ワーキンググループ内の合議により寛解導入に対して副腎皮質ステロイド薬単独療法を行い、ステロイド抵抗例には、副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬（特にシクロスポリン）の併用療法を C1 グレードで推奨することとした。ただし FSGS に関しては、エビデンスが十分とはいえず、今後更なる検討を要する。

副腎皮質ステロイド薬および免疫抑制薬による副作用について、高齢者においてリスクが高いことを示す明確なエビデンスはないが、日常臨床において多く経験される^{a)}。よって、易感染性や合併症、生命予後などを勘案し、症例によっては副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬を使用せず、RA 系阻害薬や利尿薬などによる保存的治療の選択も考慮する必要があると考えられ、回答に併記した。

文献検索

1970～2011年7月31日を対象期間とし、PubMed（キーワード：idiopathic nephrotic syndrome and corticosteroid and aged : 65+ years, idiopathic

nephrotic syndrome and immunosuppressant and aged : 65+ years, idiopathic nephrotic syndrome and corticosteroid and elderly)にて検索を行い、検索結果のなかから本 CQ に関する論文を選択した。

参考にした二次資料

- a. Deegens JK, Wetzels JF. Membranous nephropathy in the older adult : epidemiology, diagnosis and management. *Drugs Aging* 2007 ; 24 : 717-32.
- b. 堺秀人, 黒川清, 齊藤喬雄, 椎木英夫, 西慎一, 御手洗哲也, 横山仁, 吉村吾志夫, 頼岡徳在. 難治性ネフローゼ症候群(成人例)の診療指針. *日腎会誌* 2002 ; 44 : 751-61.
- c. 松尾清一, 今井圓裕, 齊藤喬雄, 田口尚, 横山仁, 成田一衛, 湯沢由紀夫, 今田恒夫, 鶴屋和彦, 佐藤博, 清元秀泰, 丸山彰一. ネフローゼ症候群診療指針. *日腎会誌* 2011 ; 53 : 78-122.

参考文献

1. Perna A, et al. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 385-401.(レベル 1)
2. Ponticelli C, et al. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9 : 444-50.(レベル 2)
3. Jha V, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1899-904.(レベル 2)
4. Shiiki H, et al. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1400-7.(レベル 4)
5. Passerini P, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1993 ; 8 : 1321-5.(レベル 4)
6. Cattran DC, et al. *Kidney Int* 1999 ; 56 : 2220-6.(レベル 2)
7. Nagai R, et al. *Clin Nephrol* 1994 ; 42 : 18-21.(レベル 4)

CQ 14

副腎皮質ステロイド薬療法は高齢者 IgA 腎症の腎機能障害進行を抑制するため、推奨されるか？

推奨グレード C1 副腎皮質ステロイド薬療法は、高齢者 IgA 腎症の腎機能障害の進行を抑制する可能性があり、考慮してもよい。

高齢者 IgA 腎症では、症例によって合併症や生命予後を勘案して副腎皮質ステロイド薬投与を避け、RA 系阻害薬や抗血小板薬などによる保存的治療を選択する場合もある。

背景・目的

IgA 腎症に対する副腎皮質ステロイド薬療法の有効性が RCT により示されたことを契機に、わが国においても IgA 腎症に対して副腎皮質ステロイド薬療法を導入する施設が増加傾向にある。高齢者の

IgA 腎症に対する副腎皮質ステロイド薬の有効性については明らかではなく、また、その適用に際しては感染症などのリスクや生命予後などにも考慮する必要がある。

解 説

最近報告されたIgA腎症に対する副腎皮質ステロイド薬療法についての2つのメタ解析において、解析にコホート研究が混入している、比較する群間の背景因子の相違が無視されている、ハザード比の算出に誤りがあるなど、論文の質は高くないものの、IgA腎症における腎機能障害の進行抑制における副腎皮質ステロイド薬療法の有効性を支持する結果が得られている^{1,2)}。しかし、現時点においてIgA腎症の副腎皮質ステロイド薬治療に関して、高齢者のみ、あるいは高齢者を多く含むコホートを対象として感染症などのリスクや生命予後をも考慮し、比較検討した報告はない。IgA腎症診療指針第3版では、経口副腎皮質ステロイド薬は尿蛋白0.5 g/日以上かつeGFR 60 mL/分/1.73 m²以上が良い適応とされ、ステロイドパルス療法は尿蛋白1.0~3.5 g/日以上および血清Cr 1.5 mg/dL以下の症例において推奨されている^{a)}。これらの根拠として、中等度以上の蛋白尿は長期腎機能低下とよく相関すること、慢性組織病変を有する中等度以上の腎機能障害例では、副腎皮質ステロイド薬の治療効果が限定される可能性が高いこと、さらにこれまでの研究報告のエントリー基準、などがあげられる。このように、腎機能予後の不良因子(収縮期高血圧、高度蛋白尿、腎機能低下傾向、障害度の高い腎生検所見)を有する患者では、早期より積極的な治療を行うことが推奨されている。一方で高齢IgA腎症患者では、若年患者よりもこのような腎機能予後の不良因子を多く有する

傾向があり、副腎皮質ステロイド薬の適応となる例は潜在的に多いといえる³⁾。

以上より、現時点においてエビデンスは十分とはいえないが、副腎皮質ステロイド薬療法が若年患者と同様に高齢患者においても腎機能障害進行を抑制する可能性が示唆され、副作用に対する対策と十分な観察のもとでの投与は考慮してもよいと考えられるため、ワーキンググループ内の合議によりグレードC1で推奨することとした。ただし、合併症や生命予後を勘案し、症例によってはRA系阻害薬や抗血小板薬などによる保存的治療を考慮する必要がある。

文献検索

1970~2011年7月31日を対象期間とし、PubMed(キーワード:elderly and IgA nephropathy and corticosteroid, IgA nephropathy and corticosteroid and aged:65+years)にて検索を行い、検索結果のなかから本CQに関する論文を選択した。

参考にした二次資料

- a. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究班報告書 IgA腎症分科会. IgA腎症診療指針—第3班一. 日腎会誌 2011; 53(2): 123-35.

参考文献

1. Cheng J, et al. Am J Nephrol 2009; 30: 315-22.(レベル4)
2. Zhou YH, et al. PLoS One 2011; 6(4): e18788.(レベル4)
3. Frimat L, et al. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 1043-7.(レベル4)

CQ 15 高齢者 CKD において、標準的導入基準に沿った透析導入が推奨されるか？

推奨グレード C1 高齢者 CKD において早期透析導入の有用性は明らかではなく、標準的導入基準に沿った透析導入を推奨する。

高齢者 CKD では、合併症や QOL などを勘案し、症例によっては早期透析導入を考慮する場合もある。

背景・目的

近年、計画的早期透析導入の是非を問う報告が多くみられる。この背景としては、適切な導入時期を逸することで、生命予後の悪化を招く危険性が危惧されるためである。高齢者 CKD における早期透析導入の有用性は明らかではなく、その是非に関して検索を行った。

解説

高齢は、血液透析導入後の生命予後に関する予後不良因子との報告が散見される^{1,2)}。これには、単に高齢者の基礎体力の低下や合併症が多いことのみならず、適切な導入時期を逸することで導入後短期の死亡が増加する危険性や、入院が長期化し ADL および QOL の低下が影響する可能性などが考えられる。早期導入の可否に関して、若年者と高齢者の比較、あるいは高齢者のみを対象とした導入基準といった研究報告は見当たらなかった。これまでの報告の多くは、早期導入は並存疾患の有無などによっても十分に説明されない早期死亡と関連し、高コストであることから推奨できないとしている^{3~5)}。しかし、これらの結果の解釈には、導入時の選択バイアスをも考慮する必要がある。最近報告された、平均年齢 60 歳の eGFR10~15 の進行性 CKD 患者を対象とした RCT では、透析導入時期によって eGFR 10~14 (Early start) 群または eGFR5~7 (Late start) 群に無作為に割り付け、生存率と有害事象 (CVD, 感染症, 透析合併症) について比較検討している⁶⁾。平均 3.59 年の観察で Early start 群と Late start 群

の間で総死亡および有害事象の頻度に有意差はなく、CKD ステージ G5 における計画的早期 HD 導入は、生存率や臨床経過の改善と関連しなかったと結論している。ただし、本研究では高齢者のみの解析はなされていない。

以上より、現時点において、高齢者において早期透析導入の有益性を示すエビデンスはないことから、ワーキンググループ内の合議によりグレード C1 で標準的透析導入を推奨することとした。ただし、合併症や QOL などを勘案し、症例によっては早期透析導入を考慮する必要があるとした。

文献検索

1970~2011 年 7 月 31 日を対象期間とし、PubMed (キーワード: guideline and initiation of dialysis and elderly, early initiation of dialysis and elderly) にて検索を行い、検索結果のなかから本 CQ に関する論文を選択した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Biesenbach G, et al. Ren Fail 2002 ; 24 : 197-205. (レベル 4)
2. Bradbury BD, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2007 ; 2 : 89-99. (レベル 4)
3. Kazmi WH, et al. Am J Kidney Dis 2005 ; 46 : 887-96. (レベル 4)
4. Wright S, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 5 : 1828-35. (レベル 4)
5. Harris A, et al. Am J Kidney Dis 2011 ; 57 : 707-15. (レベル 2)
6. Cooper BA, et al. N Engl J Med 2010 ; 363 : 609-19. (レベル 2)

CQ 16

高齢者 CKD の末期腎不全治療に腎移植は推奨されるか？

推奨グレード B 高齢者 CKD の末期腎不全治療として、腎移植は生着率が若年者と同等であり、また生命予後を改善する可能性があることから、推奨する。

背景・目的

高齢の末期腎不全患者では腎移植におけるリスクが懸念されるが、その成績は死体腎移植か生体腎移植か、またドナーが通常の適応基準を満たす standard criteria donor (SCD) か、これを満たさない expanded criteria donor (ECD) かによっても異なる。また透析療法の継続に比べて、生命予後の改善が期待される。

解説

1. 高齢レシピエントにおける移植腎生着率と生命予後

高齢レシピエントの移植腎生着率や移植後の患者生命予後は、若年レシピエントに比較して劣ることが示されている¹⁻⁸⁾。ただし、移植腎生着率の低下には、移植腎廃絶よりも移植腎機能が維持された状態での死亡 (death with functioning graft : DWFG) が寄与している。DWFG を観察打ち切りとした解析では、高齢者の移植腎生着率は若年者と変わらないという報告が多く^{1-4,7,8)}、そのなかには高齢レシピエントのほうが優れているという報告も見受けられる^{5,6)}。ポルトガルの一施設で 1991~2010 年に腎移植を受けた 1,796 例を 65 歳以上の高齢群 89 例と 65 歳未満の若年群 1,707 例に分けた検討では、1, 5, 10 年の患者生存率と移植腎生着率は若年群で良かったが、DWFG を観察打ち切りとして解析すると、2 群間で移植腎生着率に有意差はなかった¹⁾。また、すべての透析例と移植例が登録されているスコットランドの全国集計を用いた研究でも、8 年間の移植腎生着率と患者生存率はいずれも高齢になるに従って悪化したが、DWFG を観察打ち切りとして

解析すると、年齢による差異はなかった²⁾。

ここで注意すべきことは、高齢レシピエントでは、ドナーが通常の適応基準を満たす SCD よりも、これを満たさない ECD、特に高齢ドナーからの移植が多いため、この差が移植後成績に影響している可能性である^{3,9)}。米国の臓器移植ネットワークである OPTN/UNOS のデータベースで 1996~2005 年に腎移植を受けた 60 歳以上の 23,754 例を対象とした研究では、ECD からの献腎移植は SCD からと比べて有意に移植後死亡率が高値だった⁹⁾。一方、同じデータベースを用いて 2000~2008 年に腎移植を受けた 80 歳以上の 199 例を対象とした報告では、ECD と SCD とで移植後生存率に有意差はなかった³⁾。

2. 高齢者レシピエントの死亡原因

高齢レシピエントの移植後の死因は若年レシピエントと同様に感染症や CVD が多く、高齢レシピエントにおいても DWFG の対策として十分な注意が必要である。また高齢レシピエントでは、移植後の悪性腫瘍の発症にも注意しなければならない^{1,10,11)}。米国でメディケアを利用した腎移植患者 35,765 例の解析結果では、腎移植後に悪性疾患の発症率が上昇しており、代表的なものとして悪性黒色腫以外の皮膚癌 (2.6 倍)、悪性黒色腫 (2.2 倍)、カポジ肉腫 (9.0 倍)、非ホジキンリンパ腫 (3.3 倍)、口腔癌 (2.2 倍) および腎癌 (1.4 倍) があげられる¹⁰⁾。

3. 高齢者レシピエントと透析継続患者との比較

献腎移植の待機リストにある高齢透析患者を対象とした研究で、腎移植を受けた症例と透析を継続した症例を比較すると、短期間の生命予後は移植群で劣るが、長期になると腎移植を受けた群のほうが有意に改善することが知られている^{12,13)}。ノルウェー

のレジストリーを用いた研究は 70 歳以上の献腎移植待機患者 286 例を対象としており、1 年生存率は移植群で劣っていたが、5 年生存率は逆に移植群で優れていた¹²⁾。また、スペインの 60 歳以上の献腎移植待機患者 211 例を対象とした研究では、12, 24, 36, 48, 60 カ月の患者生存率は、いずれも腎移植を受けた群が透析を継続している群より良好だった¹³⁾。

以上より、高齢者の末期腎不全治療において、腎移植を選択する際の年齢制限を示す根拠はなく、少なくとも透析を継続するよりも長期の生命予後が改善する可能性があり、若年症例と同様に、個々の症例での適応を評価し、必要に応じて腎移植治療を選択すべきである。

文献検索

PubMed(キーワード: renal transplantation and elderly and survival and Aged : 65 + years)で 4,051 文献を抽出、このなかから本 CQ に関する論文を選択した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Eufrásio P, et al. Transplant Proc 2011 ; 43 : 117-9.(レベル 4)
2. Oniscu GC, et al. Am J Transplant 2004 ; 4 : 2067-74.(レベル 4)
3. Huang E, et al. Transplantation 2010 ; 90 : 974-9.(レベル 4)
4. Chuang FP, et al. Transplant Proc 2008 ; 40 : 2299-302.(レベル 4)
5. Tesi RJ, et al. Lancet 1994 ; 343 : 461-4.(レベル 4)
6. Roodnat JI, et al. Transplantation 1999 ; 67 : 576-80.(レベル 4)
7. Hernández D, et al. Transplantation 2005 ; 79 : 337-43.(レベル 4)
8. Ojo AO, et al. Kidney Int 2000 ; 57 : 307-13.(レベル 4)
9. Gill J, et al. Am J Kidney Dis 2008 ; 52 : 541-52.(レベル 4)
10. Kasiske BL, et al. Am J Transplant 2004 ; 4 : 905-13.(レベル 4)
11. Mohamed Ali AA, et al. Int Urol Nephrol 2011 ; 43 : 265-71.(レベル 4)
12. Heldal K, et al. Nephrol Dial Transplant 2010 ; 25 : 1680-7.(レベル 4)
13. Martín Navarro J, et al. Transplant Proc 2009 ; 41 : 2376-8.(レベル 4)

CQ 17 高齢者から提供された移植腎の機能予後は不良か？

- 高齢ドナーからの移植は、若年ドナーと比較して、レシピエントの移植後成績(移植腎生着率、生命予後)を悪化させる可能性があるが、ドナー不足という背景からも除外されるものではない。

背景・目的

高齢ドナーからの腎移植は若年ドナーからのものより移植後成績(移植腎生着率、生命予後)が劣るとい報告が多いが、ドナー不足の現状からは選択肢として考慮されている。一方、高齢ドナーは腎提供によって新たな CKD となる危険性が懸念されている。

解説

1. 高齢ドナーからの移植腎生着率とレシピエントの生命予後

高齢ドナーからの腎移植は、若年ドナーからのもの

のより移植後成績(移植腎生着率、生命予後)が劣るとい報告が多い¹⁻⁷⁾。米国ミネソタ州の一施設で 1990~2009 年に生体腎移植を受けた 1,632 例を対象とした研究では、多変量解析の結果、ドナー年齢 65 歳以上、レシピエント年齢 50 歳以上、HLA 不適合、DGF(移植後臓器機能障害)および急性拒絶反応がレシピエントの移植腎生着率と生命予後の両方に関与した¹⁾。またスペイン、アンダルシア地方の末期腎不全患者の大規模コホートから、2000~2009 年に死体腎移植を受けた 2,989 例を抽出した研究では、1, 5, 9 年の移植腎生着率と患者生存率の両者はドナー年齢とレシピエント年齢が高齢になるほど低値だった。また DWFG を観察打ち切りとして解析した移植腎生着率は、ドナー年齢が高齢になるほど低

値だったが、レシピエント年齢には関連しなかった²⁾。一方、OPTN/UNOS のデータベースを用いて、1996～2005 年に腎移植を受けた 60 歳以上の 23,754 例を対象とした研究では、多変量解析の結果、レシピエントの移植腎生着率と生命予後の両者が 55 歳より高齢のドナーからと 55 歳以下のドナーからの生体腎移植とで同等であった³⁾。

2. 高齢ドナーの腎機能予後

次に、生体腎移植を行ったドナーの移植後の臨床経過については、特に腎障害が進行し末期腎不全に至りやすいという報告はないが、高齢ドナーを対象とした研究は見当たらなかった⁸⁻¹¹⁾。スウェーデンの一施設で 1965～2005 年に腎摘を行った生体腎移植ドナー 1,112 例を対象とした研究では、6 例(0.5%)が移植後約 20 年で末期腎不全となっていた⁸⁾。また、他の観察期間が 10～20 年の後ろ向き研究でも、CCr などの腎機能の指標は変わらなかったという結果が報告されている⁹⁻¹¹⁾。これらの研究はすべての年代のドナーを対象としており、高齢ドナーの移植後臨床経過判定は困難である。

以上より、高齢ドナーからの腎移植は若年ドナーからの腎移植に比べて、レシピエントの移植腎生着率や生命予後を悪化させる。ただし世界的なドナー不足という状態を鑑みても、高齢ドナーからの移植は禁忌とせず、個々の症例で適応を考慮し検討すべきと思われる。また生体腎移植後の高齢ドナーにつ

いては、新たな CKD として嚴重に経過観察をすべきである。

■ 文献検索

PubMed(キーワード: renal transplantation and elderly and survival and aged : 65+ years)で 4,051 文献を抽出、このなかから本 CQ に関する論文を選択した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. Rizzari MD, et al. Transplantation 2011 ; 92 : 70-5.(レベル 4)
2. Gentil MA, et al. Transplant Proc 2010 ; 42 : 3130-3.(レベル 4)
3. Gill J, et al. Am J Kidney Dis 2008 ; 52 : 541-52.(レベル 4)
4. Young A, et al. Am J Transplant 2011 ; 11 : 743-50.(レベル 4)
5. Galeano C, et al. Transplant Proc 2010 ; 42 : 3935-7.(レベル 4)
6. Cassini MF, et al. Transplant Proc 2010 ; 42 : 417-20.(レベル 4)
7. Gavela E, et al. Transplant Proc 2009 ; 41 : 2047-9.(レベル 4)
8. Fehrman-Ekholm I, et al. Transplantation 2006 ; 82 : 1646-8.(レベル 4)
9. Najarian JS, et al. Lancet 1992 ; 340 : 807-10.(レベル 4)
10. Gossman J, et al. Am J Transplant 2005 ; 5 : 2417-24.(レベル 4)
11. Saran R, et al. Nephrol Dial Transplant 1997 ; 12 : 1615-21.(レベル 4)

CQ 18 高齢者 CKD にヨード造影剤使用は推奨されるか？

- 高齢者 CKD では造影剤腎症の頻度が高いため、ヨード造影剤の使用にあたっては慎重に適応を判断する。
- 造影検査の必要性が危険性を上回ると判断される高齢者 CKD には、造影剤腎症についての適切な説明の後、造影剤使用量を最小限とし、造影前後に補液を行うなどの十分な予防策を講ずる。

背景・目的

これまで多くの臨床研究、およびこれらを基にしたガイドラインで造影剤腎症の危険因子が検討され

ており、その主要なものに、加齢、血清 Cr 値の上昇、糖尿病性腎症、脱水、うっ血性心不全、腎毒性物質などがあげられている。

解 説

加齢が造影剤腎症の独立した危険因子になるという報告は多い。percutaneous coronary intervention (PCI) を受けた腎機能正常 (Cr 1.5 mg/dL 未満) の 3,036 例を対象としたコホート研究では、造影剤腎症の危険因子は 70 歳以上 (オッズ比 6.40)、女性 (オッズ比 2.00)、LVEF 50% 未満 (オッズ比 1.02)、収縮期血圧 100 mmHg 未満 (オッズ比 1.50)、造影剤投与量 (オッズ比 1.003)、Hb 11 g/dL 未満 (オッズ比 1.50) およびショックを伴う急性心筋梗塞 (オッズ比 7.41) であった¹⁾。また PCI 後の造影剤腎症発症を予測するために、8,357 例の患者を development database と validation database に分けたコホート研究では、低血圧、IABP、うっ血性心不全、高齢 (75 歳以上)、貧血、糖尿病、造影剤投与量および腎機能が危険因子であった²⁾。さらに 2007 年に発表されたシステマティックレビューでは、造影剤腎症の古典的危険因子として、検査前腎不全、糖尿病、高齢、腎毒性物質投与、脱水、多量の造影剤投与、イオン性高浸透圧性造影剤およびうっ血性心不全が、また新しい危険因子としてメタボリックシンドローム、前糖

尿病および高尿酸血症があげられている³⁾。

以上より、本 CQ に対する回答として、高齢の CKD 患者では造影剤腎症の頻度が高いため、ヨード造影剤の使用は慎重に適応を判断するべきであるとした。造影の必要性が危険性を上回ると判断される場合には、造影剤腎症についての適切な説明の後、造影前後に補液など十分な予防策を講ずることが推奨される。

文献検索

PubMed (キーワード: contrast induced nephropathy and elderly) で 1,245 論文を抽出、このなかから本 CQ に関する論文を選択した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Chong E, et al. Ann Acad Med Singapore 2010 ; 39 : 374-80. (レベル 4)
2. Mehran R, et al. J Am Coll Cardiol 2004 ; 44 : 1393-9. (レベル 4)
3. Toprak O. J Urol 2007 ; 178 : 2277-83. (レベル 1)

CQ 19

COX-2 選択性 NSAIDs 投与は、高齢者 CKD の消炎・鎮痛に推奨されるか？

推奨グレード C2 高齢者 CKD において、COX-2 選択性 NSAIDs は非選択性 NSAIDs と同等に腎機能障害を進行させるため、すべての NSAIDs の使用は必要最小限とする。

背景・目的

高齢者において、COX-2 選択性 NSAIDs が非選択性 NSAIDs に比べて、腎障害などの有害事象が少ないという報告はない。

解 説

高齢者を対象に COX-2 選択性 NSAIDs と非選択性 NSAIDs の腎機能に与える影響を比較した研究の

数は限られているが、そのなかで COX-2 選択性 NSAIDs の優位性を示した報告はない¹⁾。60~80 歳の高齢者を対象としたロフェコキシブとインドメタシンとプラセボを比較した RCT では、ロフェコキシブとインドメタシンの両方が有意に GFR を低下させたが、その 2 群間では有意差を認めなかった¹⁾。またカナダの大規模コホートを用いた研究では、66 歳以上の高齢者 10,184 例において、COX-2 選択性 NSAIDs と非選択性 NSAIDs の両方が腎機能を低下させ、やはり 2 群間に有意差はなかった²⁾。

以上より，NSAIDs 自体が腎障害を惹起するものであり，高齢の CKD 患者に対する NSAIDs の投与は，COX-2 選択性と非選択性にかかわらず最小限にすべきであり，ワーキンググループ内の合議により推奨レベルは C2 とした。

■ 文献検索

PubMed(キーワード:cyclooxygenase-2 inhibitor and chronic kidney disease)で 39 論文を抽出，この

なかから本 CQ に関する論文を選択した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. Swan SK, et al. Ann Intern Med 2000 ; 133 : 1-9.(レベル 2)
2. Gooch K, et al. Am J Med 2007 ; 120 : 280 e1-7.(レベル 4)

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

21

CKD における薬物投与

CQ 1 造影剤は CKD の進展に影響を及ぼすか？

- 造影剤は造影剤腎症の発症を介して、CKD の進展に影響を及ぼす。
- CKD ステージ G3b 以降 (GFR 45 mL/分/1.73 m² 未満) では、造影 CT により造影剤腎症を発症するリスクが高い。
- CKD ステージ G3a 以降 (GFR 60 mL/分/1.73 m² 未満) では、冠動脈造影により造影剤腎症を発症するリスクが高い。

背景・目的

造影剤腎症 (contrast induced nephropathy : CIN) は、一般的にヨード造影剤投与後、72 時間以内に血清 Cr が前値より 0.5 mg/dL 以上または 25% 以上増加するものと定義されている。CIN の予防では、造影剤投与前に CIN の発症リスクを予測することが重要となる。これまで多くのガイドラインにおいて、CIN 発症の危険因子が取り上げられている。その主なものには、血清 Cr 値の上昇、糖尿病性腎症、脱水、うっ血性心不全、高齢および腎毒性物質 (NSAIDs など) などがある。

解説

2006 年の CIN consensus working panel では、腎障害 (eGFR 60 mL/分/1.73 m² 未満) が CIN の最も重要な危険因子であると報告されている^{a)}。さらに非イオン性造影剤を使用した CAG を受けた 1,144 例を用いたコホート研究において、検査前腎障害が CIN の唯一の危険因子であり、CIN の発症予測モデルでみると検査前血清 Cr が 1.20 mg/dL 以上では CIN のリスク上昇が急峻であったとされている¹⁾。また PCI 後の CIN 発症の検討では、CIN は CKD (eGFR 60 mL/分/1.73 m² 未満) では 19.2% (381 例/

1,980 例) に発症したが、非 CKD では 13.1% (688 例/5,250 例) に発症したとしている²⁾。さらに PCI 後の急性腎不全の発症は、血清 Cr 値が 2.0 mg/dL 未満では非糖尿病患者より糖尿病患者において高いが、血清 Cr 値が >2.0 mg/dL では糖尿病の有無にかかわらず高リスクであったとされている³⁾。

Weisbord らは造影 CT 検査を受けた外来患者において、eGFR が 45 mL/分/1.73 m² 未満では CIN のリスクが有意に上昇したことを示しており⁴⁾、また Kim らは造影 CT 検査後の CIN の発症は、eGFR 45~59 mL/分/1.73 m² で 0%、eGFR 30~44 mL/分/1.73 m² で 2.9%、eGFR 30 mL/分/1.73 m² 未満で 12.1% であったと報告している⁵⁾。

2011 年に European Society of Urogenital Radiology から発表された造影剤安全委員会ガイドラインでは、CIN のリスクは経動脈造影検査より経静脈造影検査のほうが低いこと、および eGFR 45 mL/分/1.73 m² が経静脈造影検査の CIN 発症リスク閾値であると述べており、eGFR 45 mL/分/1.73 m² 未満では CIN の予防策 (生理食塩水または重炭酸ナトリウム液の輸液) を講じることが望ましいとしている^{a)}。

文献検索

海外文献については 1970~2011 年 7 月 31 日を対象期間とし、PubMed (キーワード: contrast

induced nephropathy, risk, complication, renal function)にて検索を行い、検索結果のなかから本CQに関する論文を選択した。

■ 参考にした二次資料

- Lameire N, et al. Baseline renal function screening. *Am J Cardiol* 2006 ; 98(Suppl) : 21K-6K.
- Stacul F, et al : Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology(ESUR). Contrast induced nephropathy : updated ESUR Contrast Media Safety

Committee guidelines. *Eur Radiol* 2011 ; 21 : 2527-41.

■ 参考文献

- Davidson CJ, et al. *Ann Intern Med* 1989 ; 110 : 119-24.(レベル4)
- Dangas G, et al. *Am J Cardiol* 2005 ; 95 : 13-9.(レベル4)
- Rihal CS, et al. *Circulation* 2002 ; 105 : 2259-64.(レベル4)
- Weisbord SD, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 1274-81.(レベル4)
- Kim SM, et al. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 55 : 1018-25.(レベル4)

CQ 2

輸液療法は造影剤による腎障害を抑制するため、推奨されるか？

推奨グレード A 生理食塩水の経静脈投与は造影剤腎症の発症を予防するため、造影前後の生理食塩水投与を推奨する。

推奨グレード C1 重炭酸ナトリウム(重曹)液の経静脈投与は、造影剤腎症の発症を予防し、特に短時間輸液療法においては生理食塩水よりも優れている可能性があるため、推奨する。

背景・目的

等張液輸液により造影剤による尿細管障害が軽減する機序には、尿量の増加による尿中造影剤濃度の低下と有効循環血漿量の増加による造影剤誘発性の腎内動脈収縮の抑制があげられる。また重炭酸ナトリウム(重曹)液輸液は、尿をアルカリ化することで酸化ストレスを抑制して尿細管障害を予防するものと考えられる。このような機序を根拠として、従来より造影剤腎症を予防するための輸液療法が検討されてきた。

解説

ヨード系造影剤による検査を受けるCKD患者に対して、生理食塩水(以下、生食)を経静脈的に投与することにより造影剤腎症を予防できることは、1980年頃にEisenbergらによって報告された^{1,2)}。ただし、これらのデータは高浸透圧造影剤使用下でのデータであり、かならずしも現在の主流である低浸透圧造影剤による造影剤腎症発症リスクと比較でき

るものではない。

造影剤腎症の予防のための輸液には当初0.45%食塩水が使用されていた。輸液の張度が重要かどうかを検討したRCTが行われ、0.45%食塩水よりも生理食塩水が優れていることが1,620例の患者で証明されている³⁾。また、経静脈的な生食投与と飲水を比較したRCTでは、53例の腎機能が正常な待機的CAGを受けた患者の24時間後の血清Cr値の上昇を比較したところ、生食群27例のうち造影剤腎症を発症したのは1例(3.7%)であり、飲水群26例では9例(34.6%)で、生食投与は造影剤腎症を有意に抑制した⁴⁾。多くの研究における生食投与の目安としては、造影前後6~12時間に1 mL/kg/時間となっている。以上の結果より、生食輸液を造影剤腎症の予防のために行うことを推奨する。

重曹液輸液と生食輸液を比較したメタ解析が2009年までに7件報告されており、いずれにおいても重曹液輸液が造影剤腎症の発症のリスクを有意に低下させた^{5~11)}。しかし、透析導入、心不全の発症、死亡に関しては、重曹液輸液と生食輸液の間には有意差がなかった^{5~11)}。これらのメタ解析に扱われていない

近年の論文は9件あり、それぞれ臨床試験の内容は異なるが、結果も一定していない^{12~20)}。わが国からの報告は3件あり、生食および重曹液の急速静脈内投与の効果を比較したもの¹²⁾と、生食輸液に加えて造影直前の重曹液急速静脈内投与、もしくは短時間投与を行った群と生食輸液単独群とを比較したもの^{13,14)}で、いずれも重曹液投与群で造影剤腎症の発症が有意に抑制されていた。一方、重曹液を造影1時間前から短時間に投与して、従来の6~12時間の生食輸液と比較したRCTが4件報告されている。韓国から報告されたPREVENT試験を含むこれらのRCTでは、生食群と比較して重曹液群で同等もしくは有意に造影剤腎症の発症が抑制されていた^{15~18)}。これらの試験では重曹液(154 mEq/L)を造影前1時間投与(3 mL/kg/時間)しており、わが国ではメイロン® 静注 8.4%(1,000 mEq/L)を希釈して投与するか、炭酸水素ナトリウム静注 1.26%バッグ「フソー」®(150 mEq/L)を使用することになる。以上の結果より、輸液時間が限られる場合には生食より重曹液を投与したほうが、造影剤腎症の発症を抑制できる可能性が示唆されるが、重曹液投与により造影剤腎症による維持透析導入や死亡率が有意に低下したという報告はなく、ワーキンググループ内の合議にてC1で推奨することとした。

■ 文献検索

海外文献については1970~2011年7月31日を対象期間とし、MEDLINE(キーワード:contrast nephropathy, hydration)、およびPubMed(キーワード:contrast nephropathy, hydration, prophylaxis)、Cochrane Database of Systematic Reviews

(キーワード:contrast nephropathy, hydration)にて検索を行い、検索結果のなかから本CQに関する論文を選択した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. Eisenberg RL, et al. Am J Med 1980 ; 68 : 43-6.(レベル 4)
2. Eisenberg RL, et al. Am J Roentgenol 1981 ; 136 : 859-61.(レベル 4)
3. Mueller C, et al. Arch Intern Med 2002, 162 : 329-36.(レベル 2)
4. Trivedi HS, et al. Nephron Clin Pract 2003 ; 93 : C29-34.(レベル 2)
5. Zoungas S, et al. Ann Intern Med 2009 ; 151 : 631-8.(レベル 1)
6. Meier P, et al. BMC Med 2009 ; 7 : 23.(レベル 1)
7. Kanbay M, et al. Int Urol Nephrol 2009 ; 41 : 617-27.(レベル 1)
8. Hogan SE, et al. Am Heart J 2008 ; 156 : 414-21.(レベル 1)
9. Joannidis M, et al. Wien Klin Wochenschr 2008 ; 120 : 742-8.(レベル 1)
10. Navaneethan SD, et al. Am J Kidney Dis 2009 ; 53 : 617-27.(レベル 1)
11. Trivedi H, et al. Clin Nephrol 2010 ; 74 : 288-96.(レベル 1)
12. Ueda H, et al. Am J Cardiol 2011 ; 107 : 1163-7.(レベル 2)
13. Tamura A, et al. Am J Cardiol 2009 ; 104 : 921-5.(レベル 2)
14. Motohiro M, et al. Am J Cardiol 2011 ; 107 : 1604-8.(レベル 2)
15. Briguori C, et al. Circulation 2007 ; 115 : 1211-7.(レベル 2)
16. Maioli M, et al. J Am Coll Cardiol 2008 ; 52 : 599-604.(レベル 2)
17. Shavit L, et al. J Interv Cardiol 2009, 22 : 556-63.(レベル 2)
18. Lee SW, et al. Am J Cardiol 2011 ; 107 : 1447-52.(レベル 2)
19. Vasheghani-Farahani A, et al. Am J Kidney Dis 2009 ; 54 : 610-8.(レベル 2)
20. Vasheghani-Farahani A, et al. J Nephrol 2010 ; 23 : 216-23.(レベル 2)

CQ 3

血液浄化療法は造影剤腎症を抑制するため、推奨されるか？

推奨グレード D 造影剤腎症発症の予防効果を認めないため、造影剤使用後の血液浄化療法は推奨しない。

背景・目的

造影剤は血液透析により血中より除去可能なため、血液透析や血液濾過による造影剤腎症の予防効果を検証する臨床研究が実施されてきた。しかし、大半の研究において有意な予防効果は認められていない。

解説

造影剤は血液透析(以下、HD)によって血中から除去されることが示されており、血液浄化療法による造影剤腎症の予防効果を検証する臨床研究が実施されてきた。しかしながら、大半の研究において造影剤腎症の発症予防効果を認めることができなかった。VogtらはCAG、PTAおよびPTRA施行患者を対象として、HDによる造影剤腎症の発症予防効果を検討した¹⁾。造影剤使用6日後までの時点で、HD群、非HD群の間で造影剤腎症発症、CVD発症および死亡のいずれにおいても有意差を認めなかった。他の3件のRCTにおいても、造影剤使用後のHD施行による造影剤腎症発症、血清Cr値変化、およびCCrの変化のいずれについてもHDによる予防効果を認めなかった^{2~4)}。一方Reineckeらの報告では、造影検査施行後48~72時間後の造影剤腎症発症率は、むしろHD群において有意に高値であった⁵⁾。ShiragamiらはCAGまたはPCI後の患者を対象として、造影剤使用後の血液濾過透析(以下、HDF)の効果を検討した⁶⁾。造影剤使用後2週間内の急性期でみると、HDF施行群において血清Cr値はむしろ有意に上昇した。一方、造影剤使用前3カ月間と使用後3カ月間の1/Cr傾斜変化で比較すると、HDF非施行では腎機能悪化を認めたのに対して、HDF

群では腎機能は安定していた。

以上とは対照的な研究として、LeeらはCAG施行患者を対象としてHDによる造影剤腎症の予防効果を検討している⁷⁾。造影剤使用前後のCCr値変化をみると、非HD群 -2.2 ± 2.8 mL/分/1.73 m²に対して、HD群 -0.4 ± 0.9 mL/分/1.73 m²であった。一時的にHD療法を要した患者比率や維持透析への移行率ともにHD群が有意に良好であった。ただし単一の研究結果であり、また、この研究にエントリーされた患者の平均血清Cr値は4.9 mg/dLと高値であることから、この結果の解釈には注意が必要である。

持続血液濾過(以下、CHF)の有効性についても検討されている。Marenziらは、CAGないしはPTCAを施行される血清Cr>2 mg/dLのCKD患者を対象としたCHFの効果を検証した⁸⁾。造影剤使用前4~6時間、造影後18~24時間にわたってCHFを行い、①Cr値25%以上の上昇、②院内死亡、③1年後死亡をエンドポイントとして比較したところ、CHF群がいずれにおいても有意に良好な結果を示した。本研究では、造影剤使用前後にわたってCHFを施行したため、CHFによる造影剤除去が貢献しえたかが不明であった。そこで、同一研究者により更なる検討が行われた。この研究では対象を、対照群、造影後CHF群(造影後18~24時間CHF施行)、造影前後CHF群(造影前6時間、造影後18~24時間CHF施行)の3群に分けて検討した⁹⁾。①Cr値25%以上の上昇、②透析導入、③院内死亡、いずれも対照群と造影前後CHF群との間でのみ有意な差を認め、対照群と造影後CHF群との間には有意差を認めなかった。以上より、CHFの効果は造影剤使用前にCHFを施行することによって得られることが明らかであり、造影剤腎症の発症抑制にCHFによる造影剤の除去効果が関与しないことを示唆してい

る。Marenzi らは、造影剤使用前の大量の体液置換・補給、重炭酸ナトリウム液の投与が寄与したのではないかと考察している。Song らのメタ解析では、ステージ G3 以降の CKD 患者で CHF が有効であるという結果であったが、主として上記の Marenzi らの 2 研究に依拠しており、本 CQ の回答のエビデンスとしては取り上げなかった¹⁰⁾。

■ 文献検索

海外文献については 1970～2011 年 7 月 31 日を対象期間とし、MEDLINE(キーワード: contrast nephropathy, hemodialysis, hemofiltration), および PubMed(キーワード: contrast nephropathy, hemodialysis, hemofiltration, prophylaxis), Cochrane Database of Systematic Reviews(キーワード: contrast nephropathy, hemodialysis)にて検索を行い、検索結果のなかから本 CQ に関する論文を選択した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. Vogt B, et al. Am J Med 2001 ; 111 : 692-8.(レベル 2)
2. Sterner G, et al. Scand J Urol Nephrol 2000 ; 34 : 323-6.(レベル 2)
3. Lehnert T, et al. Nephrol Dial Transplant 1998 ; 13 : 358-62.(レベル 2)
4. Frank H, et al. Clin Nephrol 2003 ; 60 : 176-82.(レベル 2)
5. Reinecke H, et al. Clin Res Cardiol 2007 ; 96 : 130-9.(レベル 2)
6. Shiragami K, et al. Circ J 2008 ; 72 : 427-33.(レベル 2)
7. Lee PT, et al. J Am Coll Cardiol 2007 ; 50 : 1015-20.(レベル 2)
8. Marenzi G, et al. N Engl J Med 2003 ; 349 : 1333-40.(レベル 2)
9. Marenzi G, et al. Am J Med 2006 ; 119 : 155-62.(レベル 2)
10. Song K, et al. Am J Nephrol 2010 ; 32 : 497-504.(レベル 1)

CQ 4 NSAIDs は CKD の進展に影響を及ぼすか？

- CKD においては、いずれの NSAIDs も腎機能を悪化させる危険性がある。ただし、NSAIDs による腎機能の悪化が長期的な CKD の進展に影響を及ぼすかは、明らかではない。

背景・目的

日常診療において、しばしば解熱または鎮痛の目的で CKD 患者に対して NSAIDs やアセトアミノフェンの使用可否についての判断が必要とされる。比較的安全に使用できると考えられるアセトアミノフェン、アスピリンや COX-2 選択性 NSAIDs に関しても、腎障害との関連を示唆する報告が散見され、その使用の是非に関しては一定した見解は得られていない。

解説

解熱鎮痛薬のアセトアミノフェン、NSAIDs の一つであるアスピリンについては、中等度または高度腎機能低下患者においても比較的安全に使用可能であるとする報告がある。一方、これら薬剤の使用と慢

性腎不全への進行との関連を指摘する報告もあり、現状において、これらの薬剤の CKD における安全性は確立されてはいない¹⁻⁵⁾。その他の COX 非選択性 NSAIDs や、腎機能障害や消化管粘膜障害を軽減する目的で開発された COX-2 選択性 NSAIDs においても同様に、腎機能低下との関連を指摘する報告がある一方で、腎機能への影響が少ないとする報告も存在し、一定の見解は得られていない⁶⁻¹²⁾。初版の CKD 診療ガイドライン 2009 では、いずれの NSAIDs も腎障害をきたす恐れがあり、その使用は最小限にすべきとしたが、その後の報告においても安全性を確立できるほどのエビデンスはない。近年の米国での検討では CKD 患者においても、市販薬を含め NSAIDs の潜在的使用例は多く、CKD の自覚の有無は CKD 患者の NSAIDs 使用量に影響しなかったことが報告されており、CKD 患者への NSAIDs 使用に関する啓発も重要な課題といえる¹³⁾。

以上より、いずれの NSAIDs あるいはアセトアミノフェンも腎機能に悪影響を及ぼす危険性があり、使用は最小限にとどめるべきと考えられる。なお、AKIはCKDの進展因子として認識されつつあるが^{a)}、NSAIDsによるAKIに限定した検討結果はなく、NSAIDsによる腎機能の悪化が長期的なCKDの進展に影響を及ぼすかどうかは明らかではない。

文献検索

海外文献については1970～2011年7月31日を対象期間とし、PubMed(キーワード: NSAID and CKD and progression, NSAID and CKD, NSAID and kidney disease)にて検索を行い、検索結果の中から本CQに関する論文を選択した。AKIとCKDに関する二次資料は重要なため、検索対象期間外のものを引用した。

参考にした二次資料

a. Coca S. CKD after AKI: a systematic review and meta-

analysis. *Kidney Int* 2012; 81: 442-48.

参考文献

1. Pernerger TV, et al. *N Engl J Med* 1994; 331(25): 1675-9.(レベル4)
2. Rexrode KM, et al. *JAMA* 2001; 286: 315-21.(レベル4)
3. Ford CM, et al. *N Engl J Med* 2001; 345: 1801-8.(レベル4)
4. Temple AR, et al. *Clin Ther* 2006; 28: 222-35.(レベル2)
5. Evans M, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1908-18(レベル4)
6. Murray MD, et al. *Am J Med Sci* 1995; 310: 188-97.(レベル2)
7. Whelton A, et al. *Ann Intern Med* 1990; 112: 568-76.(レベル2)
8. Cook ME, et al. *J Rheumatol* 1997; 24: 1137-44.(レベル2)
9. Gooch K, et al. *Am J Med* 2007; 120: 280. e1-7.(レベル4)
10. Swan SK, et al. *Ann Intern Med* 2000; 133: 1-9.(レベル2)
11. Whelton A, et al. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1465-70.(レベル2)
12. Whelton A, et al. *Kidney Int* 2006; 70: 1495-502.(レベル2)
13. Plantinga L, et al. *Ann Fam Med* 2011; 9: 423-30.(レベル4)

CQ 5

球形吸着炭[®]はCKDの進展を抑制するため、推奨されるか？

推奨グレードC1 球形吸着炭[®](AST-120)は腎機能の指標を一部改善させ、CKDの進行を抑制させる可能性があるため、使用を考慮してもよい。

背景・目的

球形吸着炭[®](AST-120)は腎機能の指標を一部改善させるが、ハードエンドポイントとしての生命予後や腎機能予後を改善させたという報告はない。

解説

球形吸着炭[®](AST-120)はわが国でのみ認可されている薬剤であり、多くの臨床研究がある^{1~9)}。そのなかでも、460例のCKD症例(血清Cr値5.0 mg/dL未満)を、従来の低蛋白食と降圧薬投与のみを行うコントロール群と、それに6 g/日のAST-120投

与を加えるAST-120群に無作為に割り付けたRCT(CAP-KD試験)では、血清Cr値の倍化、血清Cr値6.0 mg/dL以上への上昇、腎代替療法を要する末期腎不全への移行および死亡の複合エンドポイントである一次エンドポイントでは有意差がなかったが、推定CCr値およびeGFRの低下速度はAST-120群で有意に改善がみられた¹⁾。

その他の臨床研究でも、AST-120により血清Cr値に基づく腎機能の指標の推移が改善したという報告は多数みられるが、生命予後や腎代替療法開始などのいわゆるハードエンドポイントに影響したという報告はない^{2~9)}。

以上より、現時点ではAST-120を積極的に推

奨できないが、腎機能の指標の一部を改善させ、CKDの進行を抑制させる可能性があるため、ワーキンググループ内の合議にてC1で使用を考慮してもよいとした。

■ 文献検索

PubMedでは「AST-120」のキーワードで151論文が抽出され、このなかから本CQに関する論文を選択した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. Akizawa T, et al. Am J Kidney Dis 2009 ; 54 : 459-67.(レベル 2)
2. Nakamura T, et al. Metabolism 2011 ; 60 : 260-4.(レベル 3)
3. Konishi K, et al. Diabetes Res Clin Pract 2008 ; 81 : 310-5.(レベル 2)
4. Owada A, et al. Kidney Int 1997 ; 63(Suppl) : S188-90.(レベル 2)
5. Shoji T, et al. Nephron Clin Pract 2007 ; 105 : c99-107.(レベル 2)
6. Ueda H, et al. Ther Apher Dial 2007 ; 11 : 189-95.(レベル 4)
7. Schulman G, et al. Am J Kidney Dis 2006 ; 47 : 565-77.(レベル 2)
8. Yorioka N, et al. J Nephrol 2008 ; 21 : 213-20.(レベル 2)
9. Nakamura T, et al. Kidney Blood Press Res 2004 ; 27 : 121-6.(レベル 2)

CQ 6

CKDではガドリニウム含有MRI造影剤による腎性全身性線維症のリスクが増加するか？

- CKDステージの進行に伴い、ガドリニウム含有MRI造影剤による腎性全身性線維症のリスクが増加する。
- CKDステージG4, G5および透析導入されている末期腎不全(CKDステージG5D)では、ガドリニウムによる腎性全身性線維症のリスクが高い。
- CKDステージG3a, bでもガドリニウムによる腎性全身性線維症の発症例があり、ガドリニウム造影剤の使用の可否については、その必要性和危険性を考慮して決定すべきである。
- CKDステージG1およびG2とガドリニウムによる腎性全身性線維症の発症との関連性は、明らかではない。

背景

CKD患者では、従来より造影CT検査よりガドリニウム造影MRI検査が積極的に選択されてきた。腎性全身性線維症(nephrogenic systemic fibrosis : NSF)を発症した透析患者の第1例は、Cowperらによって1997年に報告されたが、2006年までNSFとガドリニウム造影剤使用との因果関係は明確にされなかった。2006年以降、透析患者を中心としたCKD患者におけるNSF発症とガドリニウム造影剤投与との関連性を示す多数の報告がなされ、CKDステージやガドリニウム造影剤の種類や用量とNSF発症との関係が検討されるようになった。NSFはガドリニウム造影剤の投与数日から数カ月後、ときに

数年後に皮膚の腫脹や硬化、疼痛などで発症する疾患であり、進行すると四肢関節の拘縮を生じて活動は著しく制限される。現時点で確立された治療法はなく、死亡例も報告されている。保存期のCKD患者においても発症リスクがあり、CKD患者におけるMRI撮影時のガドリニウム造影剤使用に関する指針が求められている。

解説

長期透析が行われている末期腎不全患者や非透析例でもGFR 30 mL/分/1.73 m²未満のCKDステージG4, G5の患者では、ガドリニウム造影剤使用後のNSFの発症頻度が有意に高く、NSFのハイリスク群

と考えられる^{1~4)}。よってこのようなCKD患者に関しては、MRI撮影時のガドリニウム造影剤使用は避けるべきである。ただし、やむを得ずガドリニウム造影剤を使用しなければならない場合には、NSF発症頻度の低いガドリニウム造影剤を選択する^{a,b)}。NSFの発症確率を正確に推計することは容易ではなく、ガドリニウム造影剤間におけるNSFのリスクの差は明らかではないとする報告もある⁵⁾。しかし、これまでの報告のなかでは、Gadodiamide(Omniscan)に最もNSF発症の報告が多く⁴⁾、次いで、Gadopentetate dimeglumine(Magnevist)に報告が多い。一方、Gadoteridol(ProHance)とGadoterate(Magnescape)によるNSF発症の報告はほとんどなく^{a,b)}、141例の透析患者に対しGadoteridolを使用しNSFを1例も発症しなかったとする報告もある⁶⁾。ただし、NSFリスクの低いガドリニウム造影剤であっても、その使用にあたっては必要最小量を投与すべきである^{3,7)}。

GFRが30 mL/分/1.73 m²以上、60 mL/分/1.73 m²未満のCKDステージG3a, bの患者では、ガドリニウム造影剤使用後のNSF発症の危険性が必ずしも高くないとする意見もあるが^{2,5,8)}、実際にNSF発症の報告もあり⁹⁾、ガドリニウム造影MRI検査の必要性和危険性を慎重に検討したうえで、その使用の可否を決定する必要がある。また使用にあたっては、必要最小量を投与すべきである^{3,7)}。

GFRが60 mL/分/1.73 m²以上のCKDステージG1, G2の患者では、ガドリニウム造影剤使用後のNSF発症の危険性が高いとする根拠は乏しい^{2,8)}。

予防に関しては、ガドリニウム造影剤使用に際し

て造影後に血液透析を施行することでNSF発症を抑制したとする報告もあるが⁸⁾、今後の検討が必要である。

■文献検索

海外文献については1970~2011年7月31日を対象期間とし、MEDLINE(キーワード: gadolinium, CKD, nephrogenic systemic fibrosis)、およびPubMed(キーワード: gadolinium, CKD, nephrogenic systemic fibrosis)にて検索を行い、検索結果のなかから本CQに関する論文を選択した。

■参考にした二次資料

- a. Broome DR. Nephrogenic systemic fibrosis associated with gadolinium based contrast agents: a summary of the medical literature reporting. *Eur J Radiol* 2008; 66: 230-4.
- b. Penfield JG, et al. Nephrogenic systemic fibrosis risk: is there a difference between gadolinium-based contrast agents? *Semin Dial* 2008; 21: 129-34.

■参考文献

1. Deo A, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 264-7.(レベル4)
2. Rydahl C, et al. *Invest Radiol* 2008; 43: 141-4.(レベル4)
3. Prince MR, et al. *Radiology* 2008; 248: 807-16.(レベル4)
4. Agarwal R, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 856-63.(レベル4)
5. Chrysochou C, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 484-9.(レベル4)
6. Reilly RF. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 747-51.(レベル4)
7. Perez-Rodriguez J, et al. *Radiology* 2009; 250: 371-7.(レベル4)
8. Othersen JB, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3179-85.(レベル4)
9. Sadowski EA, et al. *Radiology* 2007; 243: 148-57.(レベル4)

索引

α 1 ミクログロブリン	7	current smoking.....	19	IgA 腎症の腎機能予後予測モデル	104
β 2 ミクログロブリン	7	CVC.....	213	IgA 腎症の治療	178
β 遮断薬	59	CVD.....	2,13,32,175,216,217,221	IgA 腎症の予後	102
1 型糖尿病	83,96	CVD 合併	85	inactivity.....	17
1 日食塩摂取量の推定式	33	CVD 合併予防	196	J	
1 日尿中尿素窒素排泄量	25	CVD 既往	160	Jaffé 法	164
1 日のたんぱく質摂取量	25	CVD 発症	152	J カーブ現象	230
2 型糖尿病	83,96	CVD 発症の予測因子	80	K	
50 パーセントイル身長小児の性別・年齢別 血圧	192	CVD 発症抑制	43,85	KDIGO 重症度分類	3
A		CVD 発症抑制効果	100	L	
ACE 阻害薬	59,117,178	CVD 発症リスク	67	L-FABP.....	7
ACE 阻害薬投与	194	CYP3A4.....	151	LDL アフェレーシス	132
ADPKD.....	134	C 端 FGF23.....	74	LDL コレステロール値	129
AGE 産生抑制	155	D		Lee K SM の分類	104
AHI.....	18	DPP-4 阻害薬	87	M	
Alport 症候群	169	DRI.....	50	MBD.....	73
ANCA 陰性の pauci-immune 型 RPGN.....	142	DWFG.....	216,218,241	MetS.....	157
ANCA 関連糸球体腎炎	142	E		MetS 診断基準	159
ANCA 陽性 RPGN.....	142,145,147,149	eGFR.....	164	MMF.....	132
apnea hypopnea index.....	18	eGFR 換算式の係数 k 値	165	MPO-ANCA.....	145
ARB.....	178	eGFR 低下	81	MR アンジオグラフィ	12,57
ARB 投与	194	ESA.....	63,65,199,231	N	
AST-120.....	251	ESA 大量投与	231	n-3 系脂肪酸	110
atypical HUS.....	206	ESA 抵抗性貧血	231	nephrogenic systemic fibrosis.....	252
AVF.....	213	F		NSF.....	252
AVG.....	213	FGF23.....	73	P	
B		FSGS.....	131,132,171,206,218,237	PCKD.....	27
Bariatric 手術	159	G		pleiotropic 作用	155
BMI.....	211	GFR 変化率	73	PR3-ANCA 陰性 pauci-immune 型血管炎	145
C		GLP-1 受容体作動薬	86	PTH 値	75
CAKUT.....	163,170,171,172,202,205	GPA.....	145,147	PUV.....	202
Ca 拮抗薬	49,51,55,59	granulomatosis with polyangiitis.....	145,147	Q	
CIN.....	246	H		QOL.....	221
CKD-MBD.....	75,216,217	Haas の分類	104	R	
CKD-MBD 治療薬	197	HbA1c.....	84	rapidly progressive glomerulonephritis.....	140
CKD 関連非古典的 CVD 危険因子	176	health related quality of life.....	17	RA 系阻害薬	34,49,50,55,91,92,95,106, 110,115,130
CKD 重症度分類アルブミン区分	4	HMG-CoA 還元酵素阻害薬	129		
CKD 進行抑制	43	HRQOL.....	17		
CKD ステージ	4	I			
CKD の生命予後	198	IgA 腎症	102,169,206,218		
COX-2 選択性 NSAIDs.....	244				
CT 血管造影	12,57				

- RA 系阻害薬投与194
rHuGH200
rHuGH 療法の副作用201
rHuEPO71
RPGN140
- S**
- Schwartz の式164
small study effect26
ST 合剤137
SU 薬87
- T**
- Treat to target 方式153
TSAT69,199
- V**
- VUR172,202,203
- W**
- Wegener 肉芽腫症145,147
Wilms 腫瘍170
- ア**
- 悪性高血圧60
悪性腫瘍124,201
アクセス不全214
アザチオプリン122,146
アスピリン114
アミノ酸スコア29
アミノ酸代謝異常201
アムロジピンベシル酸塩191
アリスキレン50,96
アルカリ化薬36
アルキル化薬126,132
アルコール摂取15,160
アルファカルシドール78
アルブミン尿1,225
アルブミン尿増加80
アルブミン尿測定80
- イ**
- イオン性高浸透圧性造影剤244
異形成腎172
移乗困難211
移植後アルブミン尿221
移植腎機能予後216
移植腎生着率241,242
移植腎喪失219
移植前 CKD 管理216
- 遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン製剤71
遺伝子組み換えヒト成長ホルモン200
イトラコナゾール151
飲酒量15
インスリン86,87
インスリン強化療法83
インダバミド94
インフルエンザ21,226
- ウ**
- ウエストヒップ比高値161
うっ血性心不全211,244
運動17
運動制限184
運動負荷17
- エ**
- 栄養25
栄養摂取不良201
エゼチミブ151
エナラプリル96,116
エナラプリルマレイン酸191
エポエチン α 68,199
エポエチン β ペゴル71,199
エポエチン β 199
塩酸ジラゼブ113
塩分制限187
塩類喪失傾向187
- オ**
- 横紋筋融解症発現151
オルメサルタン116
- カ**
- 核医学的 GFR 測定12
過去喫煙19
下肢切断101
過剰降圧230
過剰な降圧59
画像検査172
学校検尿168
活性型ビタミン D 製剤77
活動性悪性腫瘍211
ガドリニウム含有 MRI 造影剤252
ガドリニウム造影 MRA57
下部尿路異常203
カルシトリオール78
がんスクリーニング124
感染後急性糸球体腎炎169
- 感染症218
感染症治療137
カンデサルタン116
冠動脈形成術221
冠動脈石灰化77,176
冠動脈バイパス術101
- キ**
- 基準体重28
季節性血圧変動46
喫煙19,160,218
逆流性腎症172
球形吸着炭251
急性腎炎症候群171
急速進行性糸球体腎炎140
急速進行性糸球体腎炎症候群140
急速進行性糸球体腎炎症候群確定診断指針140
急速進行性腎炎症候群171
強化療法群83
虚血性心疾患17
虚血性腎症12,56
魚油110
近位尿細管分泌物173
禁煙225
- ク**
- クリンダマイシン137
- ケ**
- 計画的早期透析導入240
経口血糖降下薬86
頸動脈血管形成術221
頸動脈内膜中膜肥厚176
経皮的冠動脈形成術101
経皮的(腎)血管形成術57,60
血圧31
血圧管理目標値190
血圧日内変動46
血液浄化療法249
血液透析249
血管イベント軽減効果94
血管石灰化76
血漿交換療法147
血清 Ca × P 積197
血清 Ca 値197
血清 Cr 上昇59
血清 Cr 正常値165
血清 Cr 値164
血清 PTH 値のコントロール196

血清P値	197	後部尿道弁	202	重炭酸ナトリウム液	247
血清アルブミン	175	高齢	244	重炭酸濃度	37
血清カリウム値	34	高齢者CKD	223	消化吸収率	29
血清カリウム値の範囲	35	高齢者IgA腎症	238	脂溶性抗菌薬	137
血清カルシウム	175	高齢者ネフローゼ症候群	237	常染色体優性多発性嚢胞腎	134
血清尿酸値	22	高齢者の血糖管理	233	小児CKD	163
血清フェリチン値	69	高齢者レシピエントの死亡原因	241	小児CKD-MBD	196
血清リン(値)	38,73,175	高齢ドナー	242	小児CKDステージ分類	166,167
血栓塞栓症予防効果	129	高齢ドナーの腎機能予後	243	小児CKDの疫学	163
血栓予防	128	高齢レシピエント	241	小児CKDの原因疾患	163
血中重炭酸濃度	35	骨粗鬆症治療	235	小児CKDの診断基準	166
血糖管理目標値	232	骨端線閉鎖	200	小児CKDの治療	178
血糖コントロール	82,85,232	骨病変	196	小児CKD発見頻度	168
血尿	8,169	骨ミネラル代謝異常	201	小児IgA腎症	178
厳格降圧群	43	古典的CVD危険因子	176	小児高血圧の定義	191
現在喫煙	19			小児特発性ネフローゼ症候群	180
検査前腎不全	244			小児の腎機能の正常値	164
献腎移植	215			小児の蛋白質の食事摂取基準	185
顕性アルブミン尿発症	83			小児の年齢別GFR平均値	165
顕性アルブミン尿例	92			食塩摂取制限	31,47,88,187,228
原発性VUR	203			食塩摂取量	31
顕微鏡的血尿	8,169,223			女性骨粗鬆症患者	235
減量	234			腎移植	215,241
				腎移植レシピエント	203
				腎盂尿管癌	223
				腎外症状	180
				腎機能障害	47
				腎機能低下	32
				腎機能低下速度	26,208
				腎機能保持効果	155
				腎機能予後	220
				新規リン利尿因子	73
				心筋梗塞	221
				心血管合併症	41
				心血管死亡	4
				心血管病	216
				腎硬化症	53
				腎硬化症の降圧目標	53
				進行抑制効果	113
				腎疾患の再発	218
				腎実質集積物質	173
				腎実質性高血圧	47
				腎症寛解	85
				腎症進展抑制効果	95
				腎生検	10,170,224
				腎生検レジストリー	11
				腎性全身性線維症	252
				腎性貧血	63,216,217
				腎性貧血治療	65,69
				心臓バイパス術	221

サ

サイアザイド系利尿薬	59
細小血管障害	100
再発腎炎	218
酸塩基異常	201
酸化ストレス抑制	155
残存腎機能	211

シ

糸球体高血圧	47	重炭酸ナトリウム液	247
糸球体高血圧是正	97	重炭酸濃度	37
糸球体内圧上昇	47	消化吸収率	29
糸球体肥大	97	脂溶性抗菌薬	137
糸球体毛細血管抵抗	97	常染色体優性多発性嚢胞腎	134
糸球体濾過物質	173	小児CKD	163
シクロスポリン	122,123,131,181,182	小児CKD-MBD	196
シクロホスファミド	122,125,132,181	小児CKDステージ分類	166,167
脂質異常症	129,151,233	小児CKDの疫学	163
脂質低下薬	151	小児CKDの原因疾患	163
脂質低下療法	152,154	小児CKDの診断基準	166
支持療法	124	小児CKDの治療	178
持続血液濾過	249	小児CKD発見頻度	168
持続性血尿	170	小児IgA腎症	178
持続性蛋白尿	170	小児高血圧の定義	191
持続的血尿	180	小児特発性ネフローゼ症候群	180
実体重	28	小児の腎機能の正常値	164
至適降圧目標値	230	小児の蛋白質の食事摂取基準	185
紫斑病性腎炎	171,206	小児の年齢別GFR平均値	165
ジピリダモール	113	食塩摂取制限	31,47,88,187,228
シプロフロキサシン	137	食塩摂取量	31
脂肪肝	158	女性骨粗鬆症患者	235
若年ドナー	242	腎移植	215,241
重曹液	247	腎移植レシピエント	203
重曹液輸液	247	腎盂尿管癌	223
		腎外症状	180
		腎機能障害	47
		腎機能低下	32
		腎機能低下速度	26,208
		腎機能保持効果	155
		腎機能予後	220
		新規リン利尿因子	73
		心筋梗塞	221
		心血管合併症	41
		心血管死亡	4
		心血管病	216
		腎硬化症	53
		腎硬化症の降圧目標	53
		進行抑制効果	113
		腎疾患の再発	218
		腎実質集積物質	173
		腎実質性高血圧	47
		腎症寛解	85
		腎症進展抑制効果	95
		腎生検	10,170,224
		腎生検レジストリー	11
		腎性全身性線維症	252
		腎性貧血	63,216,217
		腎性貧血治療	65,69
		心臓バイパス術	221

- 腎代替療法204
腎提供後妊娠221
腎動脈狭窄(症)12,57
腎動脈超音波ドブラ法57
腎毒性物質投与244
腎嚢胞容量138
シンバスタチン129
心不全60
腎膀胱部超音波検査223
腎容積138
腎容積増大速度139
- ス**
- 睪がん125
水腎症202
推定 GFR 値164
水痘生ワクチン189
水分摂取量20
水分負荷20
睡眠18
睡眠時間18
睡眠時無呼吸症候群患者18
睡眠障害18
水溶性抗菌薬137
頭蓋内圧亢進症201
スタチン151,154
スタチン投与129,233
スタチンの腎保護効果155
ステロイド依存性ネフローゼ症候群181
ステロイド治療124
ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群182
ステロイドパルス併用療法106
ステロイドパルス療法119,182
- セ**
- 生活習慣15
生活習慣改善161
生活の質221
正常アルブミン尿96
正常血圧95
正常高値血圧41
生食輸液247
成人 CKD ステージ分類167
成人 IgA 腎症106,108
生体腎ドナー220
成長障害177,185,196,200
成長ホルモン療法177
生命予後34,220,241
生命予後規定因子205
生理食塩水の経静脈投与247
- 赤血球生成促進剤199
摂取エネルギー量の制限158
先行的腎移植206,215
全身性エリテマトーデス171
選択的腎動脈造影57
先天性腎尿路奇形163,171,172,187,202
先天性ネフローゼ症候群205
前立腺がん125
- ソ**
- 造影剤腎症243,246,247
増悪する高血圧60
早期腎症80,82
早期糖尿病性腎症80
巣状分節性糸球体硬化症124,131,132,171,180,237
巣状メサングウム増殖178
速効型インスリン分泌促進薬87
ゾレドロネート236
- タ**
- 体位性蛋白尿171
体液過剰212
胎児仮死221
代謝性アシドーシス35
体重減少158
大腿骨骨頭壊死201
大腿骨頭すべり症201
耐糖能障害158
大動脈造影57
多角的強化療法99,100
タクロリムス132
多剤併用療法179
脱水244
多尿187
多発性嚢胞腎27,134
多量の造影剤投与244
ダルベポエチン α 68,199
短期間高用量経口ステロイド併用療法121
短期間高用量経口副腎皮質ステロイド薬療法118
短時間睡眠18
単腎172
たんばく質制限25,186
たんばく質制限の効果26
たんばく質制限量29
たんばく質摂取推奨量25,186
たんばく質摂取制限97,185,227
たんばく質必要量25
蛋白代謝異常201
- 蛋白尿1,31,103,170,190,194
蛋白尿合併54
- チ**
- チアゾリジン薬87
チクロピジン114
中央値強化療法群83
中心静脈カテーテル213
超音波ドブラ法12
長時間作用型 Ca 拮抗薬49
長時間作用型 ESA71
長時間作用型ループ利尿薬59
超たんばく質摂取制限227
治療抵抗性高血圧60
- ツ**
- 通常降圧群43
- テ**
- 低アルブミン血症128
低カリウム血症34
低形成腎172
低血糖85
低出生体重175
低身長175,200
低ナトリウム血症228
低補体血症180
テーラーメード降圧治療56
テーラーメード降圧療法46
鉄剤補充69
鉄分補充199
テモカプリル116
テルミサルタン96
電解質異常201
天然型ビタミン D77
- ト**
- 動静脈グラフト213
動静脈瘻213
透析継続患者241
透析治療208
透析導入208,240
透析導入後生存率209
透析導入時併存合併症211
透析導入のタイミング210
等張液輸液247
糖尿病13,201,211,232,244
糖尿病合併 CKD42,49,86,229
糖尿病性腎症80
糖尿病性腎症患者208

糖尿病非合併 CKD.....	43,49,229	妊娠高血圧症.....	221	フィブラート系薬.....	151
動脈硬化性 CVD イベント.....	153	妊娠高血圧腎症.....	221	フェノフィブラート.....	151
動脈硬化性 CVD リスク.....	153	妊娠糖尿病.....	221	不活化ワクチン接種.....	189
動脈硬化性腎動脈狭窄症.....	56	ネ		腹囲ヒップ比.....	234
特定健診.....	13	ネフローゼ症候群.....	124,170,180	副甲状腺機能亢進症.....	201
特発性ネフローゼ症候群.....	237	年齢.....	46	副腎皮質ステロイド薬.....	106,118,124,142,180,237
特発性膜性腎症.....	125,237	ノ		副腎皮質ステロイド薬単独療法.....	131
特発性膜性腎症患者.....	128	脳卒中.....	221	副腎皮質ステロイド薬抵抗性.....	125
突然死.....	17	脳動脈瘤スクリーニング.....	135	副腎皮質ステロイド薬療法.....	238
ドナー不足.....	242	嚢胞感染症.....	136	腹部超音波検査.....	12
トランスフェリン飽和率.....	199	嚢胞感染治療.....	136	腹部動脈瘤形成術.....	221
トランドラプリル.....	116	嚢胞腎.....	173	腹膜透析.....	206
ナ		嚢胞性腎疾患.....	12,172	不整脈.....	17,211
内臓脂肪型肥満.....	157	嚢胞穿刺ドレナージ術.....	137	プラバスタチン.....	129
内臓脂肪組織蓄積.....	160	嚢胞容量.....	138	プレドニゾン.....	179
内臓脂肪組織の減少.....	158	ハ		プレドニゾン.....	119
内皮細胞機能改善.....	129	肺炎球菌.....	21,226	分腎機能検査.....	173
内分泌系の異常.....	201	肺水腫.....	60	ヘ	
ナットクラッカー現象.....	169	排泄性 CT 尿路造影.....	223	平均尿中 Na 排泄量.....	33
生ワクチン接種.....	189	バスキュラーアクセス作製時期.....	213	閉塞性腎症.....	172
難治性ネフローゼ症候群.....	125,132	馬蹄腎.....	172	閉塞性尿路障害.....	202
ニ		パリカルシトール.....	78	ベザフィブラート.....	151
肉眼的血尿.....	169,180	パルサルタン.....	191	ヘモグロビン目標値.....	231
肉眼的血尿単独陽性.....	223	半月体形成.....	178	ペリンドプリル.....	94,96
二次性高血圧.....	41	ヒ		扁桃摘出術.....	178
二次性膜性腎症.....	124	非飲酒者.....	15	ホ	
二次性免疫複合体型 RPGN.....	148	非計画的導入.....	211	膀胱癌.....	223
日本人小児の eGFR.....	164	ビスホスホネート製剤投与.....	235	膀胱鏡.....	223
日本人小児の血清 Cr 基準値.....	165	ビタミン D 製剤.....	77	膀胱尿管逆流症.....	202
ニューキノロン系抗菌薬.....	136,137	非致死性心筋梗塞.....	95	膀胱平滑筋肉腫.....	170
乳児ネフローゼ症候群.....	180	非致死性脳卒中.....	95	補助治療.....	124
乳頭浮腫.....	201	非致死性心筋梗塞.....	101	保存期 CKD.....	63,67
尿アルブミン/尿 Cr 比.....	4	非致死性脳梗塞.....	101	マ	
尿細管間質障害.....	103	非透析 CKD.....	76	膜性腎症.....	124
尿細管障害抑制.....	155	菲薄基底膜病.....	169	膜性腎症患者.....	124
尿細胞診.....	223	肥満.....	13,157,218	膜性増殖性糸球体腎炎.....	168,206
尿蛋白.....	13,119	びまん性メサンギウム増殖.....	178	末期腎不全.....	1,4,105,174
尿蛋白減少効果.....	108,113,114,116	標準体重.....	29	末期腎不全治療.....	241
尿蛋白/尿 Cr 比.....	4	標準的導入基準.....	240	末梢血管バイパス術.....	221
尿中アルブミン.....	6	微量アルブミン尿.....	4,31,96,225	末梢動脈疾患.....	211
尿中総蛋白.....	6	微量アルブミン尿発症.....	83	慢性拒絶.....	218
尿中蛋白排泄量.....	174	貧血.....	175,201	慢性腎炎.....	171
尿中バイオマーカー.....	7	貧血治療.....	198	ミ	
尿毒症症状.....	210	フ		ミコフェノール酸モフェチル.....	122,123,132,146,181
尿路系悪性腫瘍.....	223	不安定狭心症.....	60		
尿路系異常の管理.....	202				
尿路結石.....	12				
尿路の閉塞性障害.....	12				

- 未熟児221
 未熟児出生175
 ミゾリビン122,123,146
 未破裂動脈瘤136
- ム**
- 無症候性血尿169
 無症候性顕微鏡的血尿223
- メ**
- メサングウム増殖178
 メタボリックシンドローム13,19,157,
 160,216,234,244
 メチルプレドニゾン119
 メトトレキサート146
 メトホルミン87
 メトロニダゾール137
 免疫複合体型 RPGN.....148,150
 免疫抑制薬124,126,179,237
 免疫抑制薬併用療法127
- モ**
- 目標 Hb 高値群65
 目標 Hb 値64
 目標 Hb 低値群65
 目標収縮期血圧43
 目標食塩摂取量47
- ヤ**
- 薬物投与246
- ユ**
- 遊走腎172
 輸液療法247
- ヨ**
- 溶連菌感染後急性糸球体腎炎170
 ヨード造影剤使用243
 予防接種188
- リ**
- リシノプリル191
 リセドロネート236
 理想体重29
 リツキシマブ181
 利尿薬49,51,55,56,59
 流産221
 リンの制限方法39
- ル**
- ループ利尿薬51
- レ**
- レニン阻害薬92,117
 レボフロキサシン137
- ロ**
- ロサルタン96,116
- ワ**
- ワクチン接種21,226
 ワルファリン114
 ワルファリン療法128

エビデンスに^{もと}基づくCKD^{しんりょう}診療ガイドライン 2013

定価 (本体 2,800 円 + 税)

消費税変更の場合、上記定価は税率の差額分変更になります。

2013 年 10 月 15 日 第 1 版第 1 刷発行

2013 年 11 月 25 日 第 1 版第 2 刷発行

編著者.....一般社団法人 日本腎臓学会
発行者.....小黒正榮
発行所.....株式会社 東京医学社

〒 113-0033 東京都文京区本郷 3-35-4

編集部TEL 03-3811-4119 FAX 03-3811-6135

販売部TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750

URL: <http://www.tokyo-igakusha.co.jp> E-mail: hanbai@tokyo-igakusha.co.jp 振替口座 00150-7-105704

正誤表を作成した場合はホームページに掲載します。

© 一般社団法人日本腎臓学会, 2013

印刷・製本/三報社印刷

乱丁、落丁などがございましたら、お取り替えいたします。

・本書に掲載する著作物の複写権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権 (送信可能化権を含む)は(株)東京医学社が保有します。

・**JCOPY** <㈱出版社著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に(社)出版社著作権管理機構 (TEL 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

ISBN978-4-88563-225-9 C3047 ¥2800E