

# 第1章 CKD の診断と意義

## 他学会による査読意見

日本腎臓病薬物療法学会(理事長・平田純生:熊本大学薬学部臨床薬理学分野)

CQ7

P15～16:血尿の表現について、肉眼的血尿であるか顕微鏡的血尿であるか、区別して記載する必要はないでしょうか。

回答:肉眼的血尿について明確に区別できる部分はなく、顕微鏡的血尿について区別できる部分には、顕微鏡的血尿と明記してあります。

P15 L3:健診などを利用して・・・

→蛋白尿の合併有無についての記載が文中にあるため、この内容を記載したほうが良いかもしれません。

回答:もともと顕微鏡的血尿単独を想定したCQであり、その場合には健診を利用するよう推奨しています。

## 指定査読者の査読意見

斎藤知栄:筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓・高血圧内科学

(PDF ファイルに直接手書きで意見を頂いた)

回答:ご指摘の箇所を適宜、修正しました。

星野純一:虎の門病院腎センター

全体の Impression

まず、CQ1「CKDは末期腎不全の危険因子か?」と、CQ3「CKDのKDIGO重症度分類(2011年版)は予後を反映するか?」は類似したCQと思われます。個人的にはCQ1を「腎機能障害は末期腎不全の危険因子か?」としたほうがCQ1とCQ3の違いがはっきりすると思いました。

回答：CQ 1 では腎機能低下および蛋白尿が独立した ESKD の危険因子であることを述べており、CQ3 では KDIGO の CKD 重症度分類（ヒートマップ）の有用性を述べており、特に混乱をまねくものとは思えません。

次に CQ 内のステートメントに推奨グレードの記載がありません。

回答：本ガイドラインでは、治療に関する何らかの action に結びつく回答についてのみ推奨グレードを記載するという方針を取っています。

### 各 CQ の Impression

CQ1:

- ・ステートメント「治療介入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」に関する解説が不足しています。この文章は CQ に対する直接的な回答ではないので、必ずしも必要ないと思います。

回答：回答から“治療介入による～”を削除し、GFR 低下と蛋白尿およびアルブミン尿が危険因子であることのみとしました。解説中に治療介入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あることを記載しました。

- ・解説第 2 段落「有意な末期腎不全の危険因子となる腎機能の上限」→「末期腎不全の危険因子となる腎機能障害の程度」

回答：修正しました。

- ・同 4 行目「有意に腎機能障害が進行した」→「eGFR 60-69ml/分/1.73m<sup>2</sup> 群に比べ、2 倍以上 GFR が低下した。」

回答：高度の腎機能障害まで進行する可能性がある 9)、に修正しました。

CQ2:

ステートメント「治療介入による蛋白尿・アルブミン尿の減少が CVD の発症を予防する」に関する解説が不足しています。

回答：回答から“治療介入による～”を削除しました。解説中に治療介入による蛋白尿およびアルブミン尿の減少が、eGFR と独立して CVD の発症予防効果があるかどうかについてはいまだ確定的でないことを記載しました。

CQ5:

- ・解説 6 行目 「近年は 0.5g/gCre 以上」 → 「以下」？

回答：訂正しました。

- ・DM 腎症の早期発見に対して、尿中アルブミン測定を推奨する科学的根拠・論文を詳しく記載して下さい。また、総蛋白が CKD 診療に優れる根拠として、同一著者による 2 論文を取り上げていますが、これではガイドラインで「推奨」する根拠としては不十分です。ステートメントとしては「～尿中総蛋白測定が優れている可能性がある」程度に留めた方が良いと思います。

回答：糖尿病性腎症の早期腎症期の検尿所見は微量アルブミン尿のみであり、蛋白尿測定では発見が遅れることに関して、腎臓専門医を対象とした本ガイドラインにおいて詳しい説明は不要と考えます。非糖尿病性 CKD については、回答を“～可能性がある”に修正しました。

CQ6:

- ・KIM-1 に関する解説が抜けています。

回答：エビデンス収集の期限とした 2011 年 7 月までの検索では、KIM-1 については CKD のバイオマーカーとして取り挙げるべきエビデンスがなく、解説中に名前を挙げるに留めました。

- ・ステートメントの後半「その他、 $\alpha 1$  ミクログロブリン、 $\beta 2$  ミクログロブリン、NGAL、L-FABP が有用である可能性がある」

回答：回答より NGAL を削除し（解説には残し）、”～可能性がある”と修正しました。

- ・第 2 段落 3 行目：「CKD に関しては 96 例の CKD (stage 2~4) 患者において」に変更。

回答：修正しました。

CQ7:

- ・ステートメントの記載は「顕微鏡的血尿は、蛋白尿とは独立した末期腎不全の危険因子である。ただし蛋白尿陽性に比べて危険性は低いため、健診などによる定期的な経過観察を推奨する。」でいいと思います。

回答：修正しました。

- ・解説：CKDの予後に対する影響の1-5行目は、逆にステートメントを混乱させる可能性があり不要。VivanteらのJAMAの報告がCQに対する直接的な回答になるので、解説10行目途中「近年報告されたイスラエルの～」が解説の文頭に来る方が理解しやすいと思います。

回答：混乱を避けるために1～5行目を削除しました。

CQ8:

- ・解説3段落目、「穿刺部位出血」は重篤な合併症ではありません。「重篤な合併症」とは一般的にはClavien-Dindo分類(JCOG基準)IIIb以上を指すため、修正が必要です。また輸血以上の合併症(「重篤な」は削除)を発症する頻度に関する文献が抜けています。ちなみに、腎臓学会の平成10年～12年の集計では、軽い出血などの合併症が2%、輸血が外科的処置を要する人は0.2%、死亡例は0.00067%と報告されており([http://www.med.nagoya-u.ac.jp/kidney/kanja/k4\\_jinseiken.html](http://www.med.nagoya-u.ac.jp/kidney/kanja/k4_jinseiken.html))、解説の修正が必要です。(古いデータは非エコー下腎生検やシルバーマン針による腎生検の時代も含んだ結果なので、参考になりません。)

回答：解説を適宜、修正しました。

- ・2010年に糖尿病性腎症に対する病期分類が発表されて以来[1]、アメリカ腎臓学会ではDM腎症の腎生検に対する意義が再検討されています。複数の論文でDM腎症の病期分類に応じて腎予後が異なることが報告されており[2]、治療方針に一定の意義を有する可能性があります。従って第5段落の文章や表1「糖尿病性腎症においては慎重に考慮すべきである」は修正が望ましいと考えます。

1. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21: 556-63.

2. Okada T, Nagao T, Matsumoto H, Nagaoka Y, Wada T, Nakao T. Histological predictors for renal prognosis in diabetic nephropathy in diabetes mellitus type 2 patients with overt proteinuria. *Nephrology (Carlton)*. 2012; 17: 68-75.

回答：文献 2 はエビデンス収集の期限以降の論文であり、今回は採用できません。そこで文献 1 を参考文献として挙げ、糖尿病性腎症の腎生検の適応について見直される可能性について、解説中に記載しました。

CQ9： 2つのステートメントの順番を逆にすべきかと思えます

「CKD の診断に画像検査（腹部超音波・CT・MRI）を推奨する。腎の形態的变化を示す疾患の診断には腹部超音波検査を、腎動脈狭窄の程度の評価にはドプラ超音波・MRアンギオグラフィー・造影CT検査を推奨する。」

回答：回答を修正しました。

CQ10： ステートメント中で、年1回の尿蛋白・血清 Cr 測定を推奨していますが、測定頻度に関する解説が見当たりません。根拠となる参考文献を記載して下さい。

回答：近藤先生の論文は年一回の健診を想定して計算されており、解説中に言及しました。

## パブリックコメント(日本腎臓学会委員)

### 小尾佳嗣 大阪大学

(1) CQ1：『治療介入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。』

2009年のAJKDにおいて、KDOQIのWorkshopにて詳細にエビデンスを検証した結果、尿蛋白の変化を代替マーカーとして使用可能と考えられる十分なエビデンスが存在するのは、ACEiやARBを用いた場合のみと報告されています(1)。しかもRAS抑制剤においても、ONTARGET試験ではtelmisartanとramiprilの併用が、それぞれの単独療法より尿蛋白を減少させたにも関わらず腎アウトカムを悪化させていました(2)。さらにはALTITUDE試験でも、尿中ACRが有意に低下していたにも関わらず腎保護効果を示すことはできていません(3)。少なくとも、

近年では尿蛋白のサロゲートマーカーとしての妥当性は議論の最中にあるので(4, 5)、ステートメントにおいて上記の内容を断定形で記載できるほどのエビデンスはないかと存じます。

回答：回答から“治療介入による～”を削除し、GFR 低下と蛋白尿およびアルブミン尿が危険因子であることのみとしました。解説中に治療介入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あることを記載しました。

(2) CQ2：『治療介入による蛋白尿およびアルブミン尿の減少は、CVD の発症を予防する。』

解説では、『腎機能の低下はCVDの発症、…、および全死亡のリスクを高め、このときアルブミン尿や蛋白尿を伴うとさらにリスクが上昇する<sup>18)</sup>。』と書かれています。引用されている18) Irieらの論文は一般人口における観察研究の結果を示したものであり、この解説の記載自体はReasonableなのですが、治療介入による影響にまで拡大解釈した上記のステートメントの記載には飛躍がありすぎるのではないのでしょうか。他にエビデンスがあればReferenceを付けて解説されるべきですが、少なくともALTITUDE試験では尿中ACRが低下していたにもかかわらず脳卒中が増加しています(Follow-upで有意差はなくなっていますが、少なくとも保護的作用は認められていません)。

回答：回答から“治療介入による～”を削除しました。解説中に治療介入による蛋白尿およびアルブミン尿の減少が、eGFRと独立してCVDの発症予防効果があるかどうかについてはいまだ確定的でないことを記載しました。

### 池森(上條)敦子 聖マリアンナ医科大学

CQ6：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、NGAL、L-FABPが有望である。(NGALは保険適用外)」

の部分について

測定法が、いまだ薬事承認されておらず、保険収載もされていないマーカーであるNGAL(研究室レベルで測定している)を、すでに保険収載されている他のマーカーと同列に、有望であるというのは、間違いと思います。

研究レベルで用の有望なマーカーは、何か？

という項目があれば、そちらに記載したほうが良いと思います。

NGAL は、AKI でこそ海外での大規模スタディーがあるものの、CKD study は、わずかです。日本でも CKD study は、わずかしきありません。また、測定できる施設は、研究室をもつ病院と限られています。

日本の患者（ほとんどが日本人）を診療するのに有用なガイドラインですので、ご再考いただきたく、宜しく願い申し上げます。

回答：エビデンスが集積して保険収載されているバイオマーカーと現時点では研究室レベルのものとは区別すべきと考え、前者は回答に残し、後者は解説で触れるのみとしました。また AKI が CKD の危険因子であるとの認識がなされつつあり、AKI バイオマーカーが CKD のバイオマーカーとなり得る可能性についても言及しました。

#### **清水不二雄 新潟県健康管理協会**

アルブミン尿と蛋白尿の記載について、CQ 1, CQ 2 ではアルブミン尿および蛋白尿とあり CQ 10 では尿蛋白（もしくは尿アルブミン）といずれも両者への配慮がありますが CQ 4 ではすべてアルブミン尿のみの記載となっています。また第 2 章の下記（2）の部分もすべてアルブミン尿となっていますが一般集団検診者のデータですので蛋白尿だと思われます。

回答：CQ 4 では CKD の KDIGO 重症度分類のオリジナルについて解説しているため、アルブミン尿のみが言及されています。解説の最後に日本人用の改変版では、非糖尿病性 CKD については蛋白尿を併記することを追加しました。

#### **菅谷 健 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科**

第 1 章 p12 に関して、意見を述べさせていただきます。

CQ6：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、NGAL、L-FABP が有望である。（NGAL は保険適用外）

となっておりますが、

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、特に糖尿病性腎症において L-FABP が有用である。

と総括されるべきと思慮します。

理由を以下に述べます。

1) バイオマーカーという言葉は1998年に米国 NIH biomarker definitions working group により、「病態生理学的な裏づけのもとに測定され、治療介入による薬理的応答を評価しうる客観的指標」として定義され、診断のみならず治療応答性があるかどうか重要な要件とされています。CKD に対する RA 系作用薬などの治療効果が尿蛋白や尿中アルブミンの増減を指標に判断できることは、多くのエビデンスにより支持されています。その他のバイオマーカーを選定する際にも、当局が薬事承認しうる診断精度の保証を大前提として、その数値を指標にした CKD フォローアップの有用性が示されているかが重要と考えられます。

2) L-FABP は、日本人 CKD 患者を対象とした4年間のフォローアップ試験を中心に薬事承認を取得し、下記に記載されるように保険適用（中医協 総-3 23.7.27）が認められています。

主な対象：eGFR $\geq$ 60 の断続的に治療を受けている糖尿病患者、糸球体腎炎などの慢性腎臓病が疑われる患者

有用性：腎機能が低下する以前の糖尿病患者に対して、本検査を行うことにより糖尿病性腎症の病期進行リスクを判別し、また治療効果の判定にも使用できる可能性がある。

算定条件：尿細管機能障害を伴う腎疾患の診断を目的に、原則として3月に1回（ただし、医学的な必要からそれ以上算定する場合、その詳細な理由を診療報酬明細書の摘要欄に記載）。微量アルブミン検査と同時算定可能。

回答：エビデンスが集積して保険収載されているバイオマーカーと現時点では研究室レベルのものとは区別すべきと考え、前者は回答に残し、後者は解説で触れるのみとしました。またバイオマーカーの定義を詳細に記載し、さらに AKI が CKD の危険因子であるとの認識がなされつつあり、AKI バイオマーカーが CKD のバイオマーカーとなり得る可能性についても言及しました。

**石川英二 三重大学血液浄化療法部・腎臓内科**

CKD の定義（Cr やシスタチン C による eGFR 推算式）がないように思います。別項目として取り上げられているのでしょうか。

回答：巻頭もしくは表紙裏面に記載するようにします。



CQ5 日本での保険適応（アルブミン尿は DM 腎症のみ適応）も考慮した上での判断もあると思います。この点も取り入れたほうがより現実的だと思います。

回答：本ガイドラインの方針として、保険適用外の検査・薬剤であってもエビデンスのある場合には、回答に取り挙げることにしています。ただこの回答では、蛋白尿の測定感度が上がり、CKD の管理においてアルブミン尿に劣らないマーカーと考えられるために推奨しており、回答は適正と思われます。非糖尿病性 CKD ではアルブミン尿測定が保険適用外であることは、背景に記載しました。