

特集：腎臓学この一年の進歩

CKD の概念：今後の展開

井関邦敏

CKD 概念の提唱，発展

2002 年度に提唱された CKD の概念(定義と分類)は，健康者から危険因子のみを有する者，早期～末期腎不全に至る経過と合併症発症との関連を示し広く受け入れられた^{1,2)}。CKD を 3 カ月以上持続する腎障害(検尿，画像，組織異常，)または腎機能(GFR)の低下(eGFR<60 mL/min/1.73 m²)と定義し，5 つのステージに分類した。また，原因の如何にかかわらず，腎機能の低下のみでも CKD と定義した。2004 年には Kidney Disease : Improving Global Outcomes(KDIGO)により臨床応用，研究，一般保健に至るまで CKD の意義が強調された³⁾。

しかしながら現在，腎臓病専門家を中心に CKD の定義，分類について批判が提示されている。ステージ 3 については病的意義について論争がある⁴⁾。2009 年 10 月，ロンドンにおいて KDIGO 主催による大規模メタ解析の結果が討議された^{5,6)}。リストアップされた 90 のコホートから血清クレアチニン，アルブミン(蛋白)尿の両者のデータを有する 45 コホート，約 156 万人が対象となった。わが国からは 2 コホートが参加している^{7,8)}。カンファランスにて発表された解析結果は 4 つの論文としてまとめられた⁹⁻¹²⁾。

主な批判，論点(表 1, 2)

1. 高齢者における過剰診断：無症状の糖尿病，高血圧を認めない高齢者に比較的良好に認められるステージ 3 を腎臓病としてよいのか，その根拠が問題となった。CKD の早期(ステージ 1~3)では末期腎不全に至るリスクは低値であり，全死亡，心血管系障害などアウトカムは腎臓病の専門でない一般医家，循環器内科医との関係が大きい。

表 1 KDIGO2009 カンファランスでの論点

●CKD の定義	1. eGFR のカットオフ値は 60 mL/min/1.73 m ² 未満でよいか？ 年齢 65 歳以上で変更する必要はないか？
	2. アルブミン尿のカットオフ値は 30 mg/g 以上でよいか？ 年齢 65 歳以上で変更する必要はないか？
●CKD の分類	1. ステージ 1, 2 まとめて 1 つにすべきか？ アルブミン尿の程度によって細分化すべきか？
	2. ステージ 3 45 mL/min/1.73 m ² 未満と 45 mL/min/1.73 m ² 以上の 2 群に分けるべきか？ アルブミン尿の程度によって細分化すべきか？
	3. ステージ 4 アルブミン尿の程度によって細分化すべきか？

表 2 KDOQI/KDIGO の CKD 定義，分類の問題点

内容	批判，問題点
診断過剰	ステージ 1~3 が多すぎる(高齢者)。
用語 方法	病気ではなく障害，危険因子，未病 GFR は実測でなく推測値 アルブミン尿の測定(スポット尿？)
信頼性(coherence) カットオフ値	eGFR と必ずしも相関しない。 年齢，性，人種によって異なる。

CKD は生活習慣の違い，性，年齢，人種による影響も大きい。

2. ステージ 3 の細分化：eGFR45~59 mL/min/1.73 m²と 30~44 mL/min/1.73 m²の 2 群に分ける。

3. アルブミン(蛋白)尿の追加：各ステージをアルブミン尿の程度<30 mg/g, 30~299, 300 以上の 3 群に分ける。

4. 臨床診断の追加：疾患の分類は病因，組織学的，症状，治療，予後の面からも有用である。治療法の観点から透析(D)，腎移植(T)が付与されている。

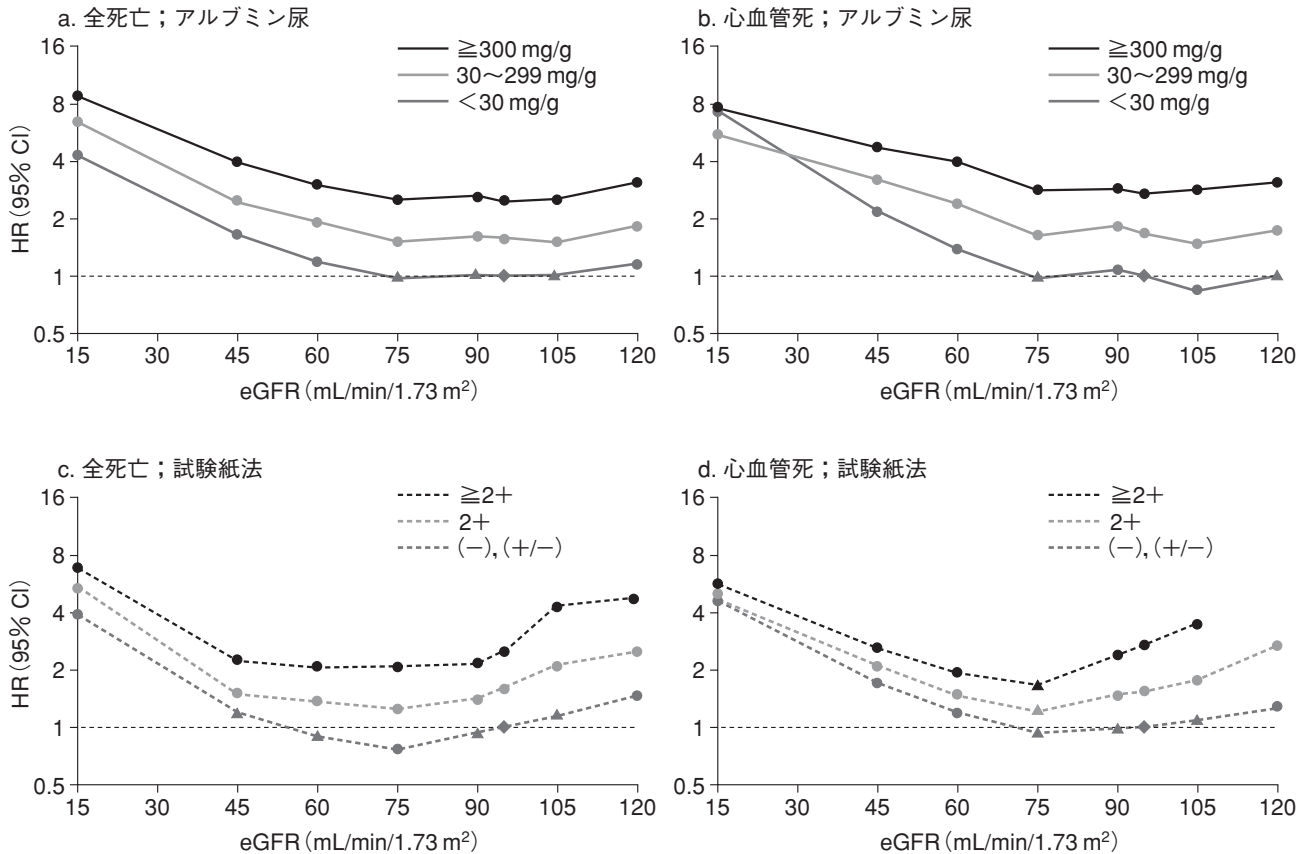


図 アルブミン尿、蛋白尿(試験紙法)の程度、eGFRと全死亡、心血管死のハザード比(HR)(文献9より引用)

2009年ロンドン・カンファレンスの結果^{9~12)}

- 1) 死亡率の増加および腎予後の悪化と低 eGFR、高アルブミン尿は相関する(図)。
 - 2) アルブミン尿と eGFR の効果はそれぞれ独立している(図)。
 - 3) eGFR < 60 mL/min/1.73 m²より死亡率、腎予後の悪化が認められる。
 - 4) eGFR > 60 mL/min/1.73 m²では一部 U 字現象が認められ、GFR 推定式自体の問題点が指摘された。
 - 5) ステージ 4、5 ではアルブミン尿を呈する例が多く、アルブミン尿の独立性が弱くなる。
 - 6) 年齢別(65 歳未満と以上)での低 eGFR の死亡率、アウトカムに及ぼす相対危険度はほぼ同等であった。高齢者では死亡率、CVD の発症率が高く、相対危険度自体は若年者において高い。
 - 7) 各コホート間では相対危険度にバラツキがあるが、傾向は同様である。
- 以上の解析結果および出席者の討議(最終的には 2/3 以上の賛成)より、eGFR にアルブミン尿を加えた新しい分類

表 3 KDIGO2009 で提唱された CKD 定義、分類

CKD ステージ	GFR (mL/min/1.73 m ²)
ステージ 1 (G1)	≥ 90
ステージ 2 (G2)	60~89
ステージ 3 (G3)	30~59
3a (G3a)	45~59
3b (G3b)	30~44
ステージ 4 (G4)	15~29
ステージ 5 (G5)	< 15

各ステージにアルブミン尿：<30 mg/g、30~299 mg/g、 ≥ 300 mg/g の 3 段階評価を加える。臨床診断(糖尿病、高血圧、腎炎、腎移植、不明など)も加味する。

案が提唱された(表 3)。

今後の展開

メタ解析によって相対危険度が明らかとなったが、わが国での CKD の頻度(一般住民、外来患者、CVD 患者、AKI 発症者など)は必ずしも明らかではない。また、それらの集団での絶対危険度(死亡、CVD 発症率)および CKD 自体の

表 4 KDIGO のガイドライン

年度	トピックス
2008	C 型肝炎
2009	CKD-MBD 腎移植患者のケア
2010	Acute kidney injury Chronic glomerulonephritis
2011	CKD evaluation, classification and stratification Hypertension and antihypertensive agents
2012	Anemia Dyslipidemia

寄与度(attributable risk)は不明である。わが国ではRAS抑制薬がよく使用されており、CVD、ESRDの発症率が諸外国と異なる可能性がある。住民健診受診者や実地臨床ではeGFR、アルブミン尿のカットオフ値前後の患者が少なくない。このような場合、特に高血圧、糖尿病、肥満を伴う場合、CKDへ移行する危険度は高いものと考え、経過をフォローすることが勧められる。

KDIGOでは多くのガイドライン(GL)を手がけてきており、今後も種々のトピックスが予定されている(表4)¹³⁾。現在、KDOQIのクリニカル・プラクティスGL^{1,2)}の改定ワーキング・グループが設立され作業を開始している。わが国は世界で最もGLの配布、順守率が高い国である。学会主導の臨床研究としては腎生検登録をはじめコホート研究が進められている。今後、介入研究も含めわが国からの良質な情報発信が期待される。

文 献

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : S1-S266.
2. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD : applications and implications. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 53 : S4-S16.
3. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease : a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005 ; 67 : 2089-2100.
4. Eckardt KU, Berns JS, Rocco MV, et al. Definition and classification of CKD : the debate should be about patient prognosis —a position statement from KDOQI and KDIGO. *AM J Kidney Dis* 2009 ; 53 : 915-920.
5. Levey AS, deJong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske B, Eckardt KU. Chronic Kidney Disease—Definition, Classification and Prognosis : A KDIGO Controversies Conference Report. *Kidney Int* 2011 : (in press)
6. KDIGO Controversies Conference : Definition, Classification and prognosis in CKD, London, October 2009. Accessed April 11, 2010 Available from [http://www.kdigo.org/meetings/events/CKD Controversies Conference.php](http://www.kdigo.org/meetings/events/CKD%20Controversies%20Conference.php)
7. Nakayama M, Metoki H, Terawaki H, et al. Kidney dysfunction as a risk factor for the first symptomatic stroke events in a general Japanese population—the Ohasama study. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 1910-1915.
8. Iseki K, Kinjo K, Iseki C, Takishita S. Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 806-814.
9. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts : a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010 ; 375 : 2073-2081.
10. The Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated GFR and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* : (in press)
11. The Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated GFR and albuminuria with kidney outcomes : A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int* : (in press)
12. The Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated GFR and albuminuria with mortality and end-stage renal disease : A collaborative meta-analysis of kidney disease cohorts. *Kidney Int* (revised) : submitted
13. Eckardt KU, Kasiske B. Kidney disease : Improving global outcomes. *Nat Rev Nephrol* 2009 ; 5 : 650-657.