

エビデンスに基づく

CKD

診療ガイドライン

2018

Evidence-based
Clinical Practice Guideline
for CKD
2018



編集 日本腎臓学会

東京医学社

CKD 診療ガイド・ガイドライン改訂委員会

委員長 岡田浩一 埼玉医科大学 腎臓内科
副委員長 安田宜成 名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学講座腎臓内科

リーダー (50 音順)

旭 浩一	福島県立医科大学 生活習慣病・慢性腎臓病 (CKD) 病態治療学講座	南学正臣	東京大学大学院医学系研究科 腎臓・内分泌内科
伊藤孝史	島根大学医学部附属病院 腎臓内科	服部元史	東京女子医科大学 腎臓小児科
要 伸也	杏林大学医学部 第一内科 (腎臓・リウマチ膠原病内科)	濱野高行	大阪大学大学院医学系研究科 腎疾患臓器連関制御学
神田英一郎	川崎医科大学	藤元昭一	宮崎大学医学部医学科
菅野義彦	東京医科大学 腎臓内科学分野		血液・血管先端医療学講座
四方賢一	岡山大学病院 新医療研究開発センター	守山敏樹	大阪大学 キャンパスライフ健康支援センター
柴垣有吾	聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科	安田宜成	名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学講座腎臓内科
土谷 健	東京女子医科大学 血液浄化療法科	山縣邦弘	筑波大学医学医療系 腎臓内科学
鶴屋和彦	奈良県立医科大学 腎臓内科学	山本陵平	大阪大学 キャンパスライフ健康支援センター
長田太助	自治医科大学 腎臓内科		新潟大学 地域医療長寿学講座
成田一衛	新潟大学 腎研究センター 腎・膠原病内科学	若杉三奈子	

サブリーダー (50 音順)

岡田浩一	埼玉医科大学 腎臓内科	長田太助	自治医科大学 腎臓内科
旭 浩一	福島県立医科大学 生活習慣病・慢性腎臓病 (CKD) 病態治療学講座	西尾妙織	北海道大学病院 内科Ⅱ
芦田 明	大阪医科大学 小児科	濱野高行	大阪大学大学院医学系研究科 腎疾患臓器連関制御学
伊藤孝史	島根大学医学部附属病院 腎臓内科	藤井直彦	兵庫県立西宮病院
臼井丈一	筑波大学医学医療系 腎臓内科学	藤井秀毅	神戸大学大学院医学研究科 腎臓内科学/腎・血液浄化センター
川村和子	新潟大学 腎研究センター 腎・膠原病内科学	守山敏樹	大阪大学 キャンパスライフ健康支援センター
北村健一郎	山梨大学医学部 内科学講座 第3教室	山本陵平	大阪大学 キャンパスライフ健康支援センター
今田恒夫	山形大学大学院医学系研究科 公衆衛生学・衛生学講座	若杉三奈子	新潟大学 地域医療長寿学講座
鈴木祐介	順天堂大学 腎臓内科	和田健彦	東海大学 腎内分泌代謝内科
鶴岡秀一	日本医科大学 腎臓内科		

アドバイザー

横山 仁 金沢医科大学 腎臓内科

委員 (50 音順)

青木克憲	大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学	蒲澤秀門	新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎研究センター 病態栄養学講座
秋山大一郎	市立甲府病院 腎臓膠原病内科	川口武彦	国立病院機構千葉東病院 腎臓内科
荒木信一	滋賀医科大学 糖尿病内分泌・ 腎臓内科	川崎幸彦	福島県立医科大学 小児科
有馬久富	福岡大学 衛生公衆衛生学	川島圭介	北海道大学病院 内科Ⅱ
石川英二	三重大学 腎臓内科・血液浄化療法部	河野春奈	順天堂大学医学部 泌尿器外科学講座
石倉健司	国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科	菊地 勘	下落合クリニック
石塚喜世伸	東京女子医科大学 腎臓小児科	木原正夫	順天堂大学 腎臓内科
石本卓嗣	名古屋大学 腎臓内科	木村良紀	大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学
石本 遊	東京大学 腎臓・内分泌内科	栗田宜明	福島県立医科大学附属病院 臨床研究教育推進部
井関邦敏	名嘉村クリニック 臨床研究支援センター	小池健太郎	東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科
板橋美津世	東京都健康長寿医療センター 腎臓内科	小泉賢洋	東海大学 腎内分泌代謝内科
一岡聡子	滋賀医科大学 小児科	小島智亜里	埼玉医科大学 腎臓内科
市川一誠	山形大学医学部 内科学 第一(循環・呼吸・腎臓内科学)講座	後藤俊介	神戸大学大学院医学研究科 腎臓内科学/腎・血液浄化センター
市川大介	聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科	此元隆雄	宮崎大学医学部 小児科
井上秀二	埼玉医科大学 腎臓内科	古波蔵健太郎	琉球大学医学部附属病院 血液浄化療法部
今井利美	自治医科大学 臨床薬理学・腎臓内科	小松弘幸	宮崎大学医学部 医療人育成支援センター
今村秀明	宮崎大学医学部 小児科	駒場大峰	東海大学医学部内科学系 腎内分泌代謝内科
岩田恭宜	金沢大学附属病院 腎臓内科	齋藤知栄	筑波大学医学医療系 腎臓内科学
岩津好隆	自治医科大学 臨床検査医学(中央検査部)・腎臓内科	酒井行直	日本医科大学 腎臓内科
白井俊明	筑波大学医学医療系 腎臓内科学	坂口悠介	大阪大学大学院医学系研究科 腎疾患臓器連関制御学
内田啓子	東京女子医科大学保健管理センター 腎臓内科	里中弘志	獨協医科大学 循環器・腎臓内科
江川雅博	島根大学医学部附属病院 腎臓内科	自見加奈子	東京医科大学 腎臓内科学分野
大原信一郎	おおはらこどもクリニック	清水昭博	東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科
大森教雄	東京都立小児総合医療センター 腎臓内科	清水さやか	京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻医療疫学分野
岡田理恵子	名古屋大学大学院医学系研究科 予防医学講座	白井小百合	聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科
奥田雄介	滋賀医科大学 小児科	新沢真紀	大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学
尾関貴哉	名古屋大学 腎臓内科	杉山和寛	常滑市民病院 腎臓内科
小畑陽子	長崎大学病院 腎臓内科	鈴木 智	聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科
甲斐平康	筑波大学医学医療系 腎臓内科学	鈴木 仁	順天堂大学 腎臓内科
加藤規利	名古屋大学医学部附属病院 腎臓内科	陶山和秀	福島県立医科大学 小児科
金崎啓造	金沢医科大学 糖尿病内分泌内科学		
金子佳賢	新潟大学 腎・膠原病内科		

瀬川裕佳	滋賀医科大学 アジア疫学研究センター	平山浩一	東京医科大学 茨城医療センター
高橋和也	山梨大学医学部 内科学講座 第3教室	深川雅史	東海大学医学部内科学系 腎内分泌代謝内科
田中健一	福島県立医科大学 腎臓高血圧内科	福田顕弘	大分大学医学部 内分泌代謝・膠原病・ 腎臓内科学講座
田中哲洋	東京大学大学院医学系研究科 腎臓・内分泌内科	藤井直彦	兵庫県立西宮病院
角田亮也	筑波大学医学医療系 腎臓内科学	藤井良幸	大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学
鶴田悠木	鶴田板橋クリニック	藤崎毅一郎	九州大学病院 腎・高血圧・脳血管内科
鶴屋和彦	奈良県立医科大学 腎臓内科学	古屋文彦	山梨大学医学部 内科学講座 第3教室
中倉兵庫	医療法人北辰会有澤総合病院 血液浄化センター	星野純一	虎の門病院 腎センター内科
長澤康行	兵庫医科大学 内科学 腎・透析科	細島康宏	新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎研究センター病態栄養学講座
中西浩一	琉球大学大学院医学研究科 育成医学(小児科)講座	本田謙次郎	東京大学 腎臓・内分泌内科
長浜正彦	聖路加国際病院 腎臓内科	増田貴博	自治医科大学 腎臓内科
中屋来哉	岩手県立中央病院 腎臓・リウマチ科	松井浩輔	医療法人陶朋会 平成記念病院 腎臓内科
名波正義	兵庫医科大学 内科学 腎・透析科	松隈祐太	九州大学大学院 病態機能内科学
新畑覚也	福島県立医科大学 衛生学・予防医学講座	松村英樹	大阪医科大学 小児科
西 慎一	神戸大学大学院医学系研究科 腎臓内科学	三井亜希子	日本医科大学 腎臓内科
西脇宏樹	昭和大学藤が丘病院 腎臓内科	三浦健一郎	東京女子医科大学 腎臓小児科
長谷川祥子	九州大学大学院 病態機能内科学	三戸部倫大	竹田総合病院 腎臓内科
長谷川みどり	藤田保健衛生大学 腎内科学	宮里賢和	熊本大学 腎臓内科
花田 健	松江赤十字病院 膠原病・腎臓内科	宮本 聡	岡山大学病院 新医療研究開発センター
林 宏樹	藤田保健衛生大学 腎内科学	三輪沙織	東京慈恵会医科大学 小児科
原田涼子	東京都立小児総合医療センター 腎臓内科	谷澤雅彦	聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科
菱田 学	名古屋大学 腎臓内科	矢田雄介	済生会新潟第二病院
平野大志	東京慈恵会医科大学 小児科	山本義浩	トヨタ記念病院 腎臓内科
平橋淳一	慶應義塾大学医学部 総合診療科	渡邊公雄	カロリンスカ研究所 神経科学部門
平間章郎	日本医科大学 腎臓内科		

* * *

巻頭言

腎臓病は進行すると末期腎不全に陥り、血液透析、腹膜透析、移植を必要とします。透析患者数は、現在 33 万人を超えるに至りました。一方、生活習慣変化と高齢化の進展を背景に、腎臓病の成因と病態が大きく変化しています。軽微な腎機能障害やアルブミン尿・蛋白尿が、末期腎不全に至る以前に、脳卒中や心筋梗塞・心不全などに関係することが判明しました。腎臓病をできるだけ簡便に、早期に発見し対処することの必要性が認識され、慢性腎臓病 (CKD) の概念が確立されました。CKD は認知症とも関連することが示されており、国民の健康寿命延伸を阻んでいます。しかしまた、CKD は早期に対処すれば、重症化を抑制でき、治癒を望むことも可能です。

CKD の概念が日本に導入され 10 年以上が経過しました。2007 年には初めての「CKD 診療ガイド」が刊行され、2 年後には「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009」も出版され、2013 年に改訂版が出版されました。これらのガイド・ガイドラインが CKD 概念の普及・啓発、診療の標準化・均霑化に大きく貢献してきたことは間違いありません。

時を同じくして、2008 年には厚生労働省によって腎疾患対策検討会が組織され、「今後の腎疾患対策のあり方について」が報告書として発出されました。また、日本腎臓学会、日本透析医学会、日本小児腎臓病学会が中心となって、日本慢性腎臓病対策協議会が組織化され、全国的な CKD 対策が推進されました。このように、学会、行政、関連諸団体、市民の協力により、腎臓病の重症化抑制がなされ、その成果が実を結びつつあります。

10 年の歳月を経て、2017 年には、厚生労働省内に新たに腎疾患対策検討会が立ち上がり、2018 年には新たな提言が発出されます。さらに日本腎臓学会、日本腎不全看護学会、日本栄養士会、日本腎臓病薬物療法学会の 4 団体により腎臓病療養指導士制度が立ち上がり、2018 年度に 700 人を超える療養指導士が生まれました。2018 年 2 月には、日本慢性腎臓病対策協議会が担ってきた CKD 普及・啓発活動、腎臓病療養指導士制度を運営する、NPO 法人「日本腎臓病協会」が設立されました。CKD 診療ガイドラインの改訂と軌を一にして、CKD 対策が一層、強化、加速される体制が整ってきました。

この度刊行されるガイドラインは、これまでのガイドライン作成の経験知に基づき、一層、洗練され、極めて完成度の高いものになっています。徹底した調査を重ね、入念な科学的解析を行い、専門家としての高い見識に基づき執筆いただきました。作成委員長の強いリーダーシップの下で、数多くの学会員の献身的な努力が結実したものといえましょう。尽力いただきました委員長、委員諸氏に敬意を表したく存じます。また査読の労をお執りいただいた関係学会の評価委員、協力いただいた方々に深甚の謝意を表します。

本ガイドラインが、医療や保健、行政のさまざまな分野で活用され、わが国の腎臓病診療の改善、腎臓病の克服、国民の健康寿命延伸につながることを願ってやみません。

2018 年 5 月

一般社団法人日本腎臓学会 理事長 柏原 直樹

エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018

序 文

CKD 診療ガイド・ガイドライン改訂委員会委員長 岡田 浩一

本ガイドライン作成の経緯

CKD は ESKD や CVD による死亡などの高リスク病態であり、かかりつけ医と腎臓専門医が連携して進行度に応じた適切な治療と療養を行い、その進行を阻止または遅延することで、腎機能・生命予後や QOL を改善することができる。そのため CKD 対策を推進することは、国民の健康を守るうえで喫緊の課題である。その対策の一環として、診療ガイドラインの作成は重要な方策である。

日本腎臓学会では 2007 年にかかりつけ医を利用者に想定した CKD 診療ガイドを出版した。その後、CKD 診療ガイドは 2009 年、2012 年と改訂を重ねている。その間、クリニカルクエスチョン(CQ)形式の確立やシステマティックレビュー(SR)によるエビデンスの検索方法など診療ガイドラインの作成手順が徐々に整えられ、また公開されたガイドラインの作成プロセスおよび内容を評価する第三者機関(Minds)も認知されるようになった。日本腎臓学会も専門医を利用者に想定し、エビデンスに基づいた CKD 診療ガイドラインを 2009 年に出版し、Minds によって適正な診療ガイドラインとして認定を受けた。その後、CKD 診療ガイドラインは 2013 年に CQ スタイルに全面改訂されている。この間、ガイドとガイドラインの作成委員会がそれぞれ独立しており、また改訂・出版のタイミングも調整されていなかったことから、内容の一部に不整合がみられ現場の利用者に混乱を招いたことは否定できない。

CKD 診療ガイドライン 2013 の出版後、その普及状態を評価するために、専門医を対象にアンケート調査を行い、394 名からの回答を得た。その結果、ガイドラインをいつも～ときどき診療の参考にしているが 96% を占める一方で、個々の CQ・推奨では推奨レベルと実施率が乖離するものが散見された。これは専門医が CKD のような common disease の診療においてはガイドラインの推奨とある程度距離を置き、独立した判断をするためと推定された。診療ガイドラインはいわゆる網羅的な

教科書ではなく、医師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ものである。その本来の意義からは、非専門医であるかかりつけ医、特に専門医不在の地域で CKD 診療に当たっているかかりつけ医こそ、診療ガイドラインの主たる利用者と考えられる。さらに診療ガイドラインは、患者にとっては医師からの説明を受けたあと、治療選択を自ら考える際の参考となるものである。ただし、一冊の診療ガイドラインが医師と患者のニーズを同時に満たすことは困難と言わざるを得ない。

今回はこれらの実情を踏まえ、CKD 診療ガイドライン 2018 を専門医のみならず、非専門医であるかかりつけ医を利用者に想定して全面的に改訂、出版することとした。またその後、同じ改訂委員会が継続して、メディカルスタッフや患者を利用者に想定して CKD 療養ガイド 2018 を作成、出版する予定である。本ガイドラインに基づいた診療を実施することにより、CKD の重症化予防が可能となれば、国民の健康と QOL の保持、透析導入予防および入院期間の抑制による医療費抑制へつながることが期待される。

本ガイドラインで扱う対象について

本ガイドラインの対象となる患者は、すべての重症度の CKD 患者である。ただし ESKD に達した維持透析患者や AKI 患者は除かれる。CKD は原疾患を問わない概念であるが、重要な原因である糖尿病と高血圧(腎硬化症)については、それぞれ独立した章を設けている。特に糖尿病に関連する腎疾患は、従来の糖尿病性腎症から糖尿病性腎臓病という新たな概念にシフトしており、本ガイドラインでは日本腎臓学会として初めて糖尿病性腎臓病を取り上げている。また CKD の原疾患として重要な指定難病や CKD 診療上で問題となる妊娠についても簡潔に扱っているが、必要に応じて参考文献としてあげた厚生労働省難治性疾患克服研究班および日本腎臓学会が作成したそれぞれのガイドラインを参照していただきたい。

2013年版ガイドラインに引き続き、本ガイドラインでも小児CKDと高齢者CKDの特徴とその対処について重点的に取り扱っている。また腎不全進行例に対しての腎代替療法の選択法(見送りも含む)についても検討されている。利用者として非専門医であるかかりつけ医も想定し、専門医・専門医療機関との病診連携によるCKD診療を推奨しているが、これらが不在の地域におけるかかりつけ医によるCKD診療をサポートするため、できるだけ推奨や解説に具体性を持たせるよう配慮した。

作成委員会の体制

本ガイドラインの作成委員会は日本腎臓学会の学術委員会のもとに組織され、章立てに相当する20のワーキンググループ(WG)からなる。学術委員会が統括委員会として機能し、学術委員長が作成委員会の委員長を勤めた。各WGから2名(リーダーとサブリーダー)を選出して約150名(重複あり)からなるガイドライン作成グループを構成し、SCOPEおよびCQを策定した。残りのWGメンバーがSRチームとして活動した。本来SRチームは推奨決定や解説作成に直接関与するべきではないが、人数に限りがある体制から作成グループとSRチーム共同でガイドライン作成に当たった。またCQ・推奨の策定やドラフトの推敲に際しては、WG間で相互査読を行った。

作成委員長、統括委員会および各WGメンバー全員による会議を全体会議とした。また必要に応じて、統括委員会および各WG内での電子メールを用いた小会議を行った。ガイドライン作成の進行管理、メンバー間の連絡、会議の日程調整、経費管理などは日本腎臓学会事務局が担当した。

作成手順

本ガイドラインを作成するにあたり、Minds診療ガイドライン作成の手引き2014を参考とした。

平成28年4月24日の日本腎臓学会理事会にて、学術委員会内のCKD診療ガイド・ガイドライン改訂準備委員会によって検討されたガイド・ガイドライン改訂委員会の構成および活動計画が承認され、上記の体制を構築した。

平成28年8月27日に第1回全体会議を開催し、ガイドライン改訂委員会の活動計画を周知し、SCOPEを確定した。同年末までにCQ作成用(PICO)シートを用い

て、CQを策定することとした。その際、アウトカムとして害の要素も含め、また重要性評価には患者にとっての不利益や医療経済的な側面についてもできるだけ配慮することとした。

平成29年1月29日に第2回全体会議を開催し、Mindsの森實敏夫先生によるガイドライン作成および定性的SRに関するレクチャーを受講した。同年7月末までにアウトカムごとのエビデンス評価シートおよびCQごとのエビデンス総体シートを用いたSRを実施し、推奨作成シートを用いて推奨案を作成することとした。また今回のガイドラインに関するSRの対象は、平成28年12月31日までに採択された論文とした。

平成29年5月26日に第3回全体会議を開催し、各WGのSRの進捗状況の報告と問題点の検討を行った。

平成29年8月から9月初旬までに各WG間で推奨案を相互査読し、推奨を策定した。

平成29年9月中旬より11月末までに各CQに関する解説文、アブストラクトテーブルを執筆し、PDF化のために出版社に入稿した。

平成30年1月10日より2月7日までに各WG間でガイドライン本文を相互査読し、最終案を策定した。

平成30年2月16日より3月16日までに日本腎臓学会HPにてガイドラインPDFファイルを公開し、パブリックコメント募集を開始した。また並行して関連学会(日本医師会、日本高血圧学会、日本糖尿病学会、日本透析医学会、日本臨床腎移植学会、日本老年医学会、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、日本栄養士会)へ査読依頼を行った。

平成30年3月末までに、各WGで査読意見・パブリックコメントを確認・適宜修正を加え、ガイドライン最終稿を完成した。

本書の構成

本ガイドラインは17の章立て(4つの指定難病章は第17章に一括)から構成され、それぞれCQと推奨、エビデンスのグレードと推奨の強さ、解説文、参考文献・引用文献が記載されている。参考図表(資料)および文献検索式・アブストラクトテーブル(資料集)は自由にダウンロード可能なPDFファイルとして、日本腎臓学会HPにアップされている。なお第1章「CKDの診断と意義」では、本書を

利用する際の基本事項となる CKD に関する総論的な内容を扱っている。また第 16 章「糖尿病性腎臓病 (DKD)」では DKD の疾患概念に関する総説を載せた。さらに第 10 章「妊娠」と第 17 章「難治性腎疾患」では簡潔な内容に留めているため、それぞれ前文で専門的なガイドラインを紹介し、必要に応じて参照していただくよう述べてある。

アウトカム全般のエビデンスの強さおよび推奨の強さ

Minds ガイドライン作成の手引き 2014 に準じて、アウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さおよび推奨の強さの提示を行った。

1. アウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ

CQ に対する推奨の強さを決定するための評価項目として、CQ に対して収集し得た研究報告の結果をまとめた、アウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さを決定した。

【アウトカム全般のエビデンスの強さ (エビデンスグレード)】

- A(強)：効果の推定値に強く確信がある
- B(中)：効果の推定値に中程度の確信がある
- C(弱)：効果の推定値に対する確信は限定的である
- D(非常に弱い)：効果の推定値がほとんど確信できない

2. 推奨の強さ

推奨の強さの提示はガイドライン作成グループにより決定された。推奨の強さは「1. 強く推奨する」、「2. 弱く推奨する (提案する)」の 2 通りで提示されることが多いが、どうしても推奨の強さを決められないときには「なし」とした。

【推奨の強さ (推奨レベル)】

- 1：強く推奨する
- 2：弱く推奨する・提案する
- なし：明確な推奨ができない

資金源と利益相反

本ガイドラインの資金は、すべて日本腎臓学会が負担した。この資金は、会議のための交通費・会場費、弁当代に使用された。日本腎臓学会会員の作成委員には報酬はなく、非学会員には学会規定にしたがって日当を支

払った。

作成委員会のメンバー全員から学会規定に則った利益相反に関する申請書を提出していただき、日本腎臓学会で管理している。利益相反の存在や単一学会・学閥の見解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査読意見をいただいた。さらに学会 HP に公開しパブリックコメントを参考にして推敲を進めた。

今後の予定

1. 診療ガイドラインの広報

本ガイドラインは日本腎臓学会雑誌に掲載し、同時に書籍としても刊行 (東京医学社) する。また日本腎臓学会 HP でも公開する。さらにかかりつけ医に広く利用していただくため、講演会などを通して情報発信していく予定である。CQ と推奨部分についてはエッセンス作成および英文化も計画している。

2. 診療ガイドラインの普及・遵守状況の評価

現場でのガイドラインの普及・利用状況を明らかとするため、WEB アンケートを実施する予定である。また厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「慢性腎臓病 CKD の診療体制構築と普及・啓発による医療の向上 (柏原班)」の研究とリンクさせて、NDB (レセプトデータベース) や J-CKD-DB (大学病院電子カルテデータベース) を用いて、医療の質を評価する Quality Indicator 指標をもとに標準医療の遵守率を調査する予定である。

3. 患者に向けた情報提供

今回作成したガイドラインは専門医～かかりつけ医を利用者に想定しており、必ずしも患者のニーズには応えきれてはいない。そこで同じ作成委員会が本ガイドラインの内容を踏まえて、よりわかりやすい内容で CKD 療養ガイド 2018 を作成中である。この際、患者にも査読依頼する予定である。

4. 改訂の予定

今後は上記のガイドラインの遵守状況の評価や新たなエビデンスを反映させるため、およそ 3~5 年後を目安として改訂を行う予定である。改訂に当たっては、本ガイドラインでは十分に実施できなかった患者・メディカルスタッフ視点の反映、ポリファーマシーや医療経済に配慮した内容を記載することを検討する。

目次

CKD 診療ガイド・ガイドライン改訂委員会	ii
巻頭言	v
序文	vi
主要略語一覧表	xiii
CQ とステートメントのまとめ	xiv

第 1 章 CKD の診断と意義 **1**

前文	1
CQ 1-1 CKD はどのように診断されるか?	2
CQ 1-2 CKD の重症度はどのように評価するか?	2
CQ 2 尿蛋白 1+以上の健診受診者は医療機関への受診が推奨されるか?	6
CQ 3 65 歳以上の健診受診者で eGFR 45 未満の場合、医療機関への受診が推奨されるか?	7
CQ 4 特定健康診査(メタボ健診)においてアルブミン尿・蛋白尿検査は推奨されるか?	8

第 2 章 生活習慣 **9**

CQ 1 CKD 患者に禁煙は推奨されるか?	9
CQ 2 CKD 患者の適度な飲酒量はどの程度か?	10
CQ 3 CKD 患者の睡眠時無呼吸症候群に対する治療は推奨されるか?	11
CQ 4 CKD 患者にワクチン接種(肺炎球菌ワクチン・インフルエンザワクチン)は推奨されるか?	12

第 3 章 栄養 **13**

CQ 1 CKD 患者診療に管理栄養士の介入は推奨されるか?	13
CQ 2 CKD の進行を抑制するためにたんぱく質摂取量を制限することは推奨されるか?	14
CQ 3 総死亡、CVD の発症を抑制するために CKD 患者の血清 K 値を管理することは推奨されるか?	16
CQ 4 CKD 患者の予後改善のために食塩摂取量を 3~6 g/日に制限することは推奨されるか?	17
CQ 5 CKD 患者の代謝性アシドーシスに対する介入は腎不全進行抑制のために推奨されるか?	19

第 4 章 高血圧・CVD **20**

CQ 1 高血圧患者において血圧管理は CKD の発症を抑制するか?	20
CQ 2 高血圧を伴う CKD 患者に 130/80 mmHg 未満への降圧療法は推奨されるか?	22
CQ 3 高血圧を伴う 75 歳以上の高齢 CKD 患者に 150/90 mmHg 未満への降圧療法は推奨されるか?	25
CQ 4 高血圧を伴う CKD 患者に推奨される降圧薬は何か?	27
CQ 5 CVD を伴う CKD 患者に推奨される降圧薬は何か?	30

第 5 章 腎硬化症・腎動脈狭窄症 **33**

CQ 1 高血圧を伴う腎硬化症による CKD に厳格な降圧は推奨されるか?	33
CQ 2 腎動脈狭窄を伴う CKD に推奨される降圧薬は何か?	34
CQ 3 腎動脈狭窄症を疑う CKD ステージ G1~3 に推奨される画像検査は何か?	35

CQ 4	動脈硬化性腎動脈狭窄症を伴う CKD に血行再建術は推奨されるか？	37
<hr/>		
第 6 章	腎性貧血	38
CQ 1	腎性貧血を伴う CKD 患者での赤血球造血刺激因子製剤(ESA)治療における適切な Hb 目標値はどれくらいか？	38
CQ 2	貧血を有する CKD 患者のうち鉄欠乏状態にあるものに、鉄剤投与は推奨されるか？	40
<hr/>		
第 7 章	CKD-MBD	41
CQ 1	高リン血症を伴う保存期 CKD 患者において、リン吸着薬は推奨されるか？	41
CQ 2	高リン血症を伴う保存期 CKD 患者において、Ca 非含有リン吸着薬は推奨されるか？	42
CQ 3	保存期 CKD 患者において、活性型ビタミン D 製剤の投与は推奨されるか？	43
CQ 4	骨粗鬆症を伴う保存期 CKD 患者において、骨粗鬆症に対する薬物治療は推奨されるか？	45
<hr/>		
第 8 章	高尿酸血症・脂質異常症	47
CQ 1	CKD 患者に尿酸低下療法は推奨されるか？	47
CQ 2	CKD 患者に脂質低下療法は推奨されるか？	49
<hr/>		
第 9 章	肥満・メタボリックシンドローム	51
CQ 1	CKD 患者において肥満・メタボリックシンドローム (MetS) は、死亡、CVD、ESKD、CKD 進行の危険因子か？	51
CQ 2	肥満・メタボリックシンドロームを伴う CKD 患者において、運動療法は推奨されるか？	53
<hr/>		
第 10 章	妊娠	55
前文	55
CQ 1	CKD 患者の妊娠は合併症(妊娠高血圧腎症、早産、胎児死亡など)のリスクが高いか？	56
CQ 2	CKD 患者の妊娠時において推奨される降圧薬は何か？	57
<hr/>		
第 11 章	小児 CKD	58
CQ 1	小児を対象とした 3 歳児検尿および学校検尿は推奨されるか？	58
CQ 2	小児 CKD は CVD の危険因子となるか？	60
CQ 3	低出生体重・早期産・胎児発育不全は CKD の危険因子として扱うべきか？	61
CQ 4	小児 CKD に運動は推奨されるか？	63
CQ 5	小児 CKD にたんぱく質摂取制限は推奨されるか？	64
CQ 6	小児 CKD に予防接種は推奨されるか？	66
CQ 7	高血圧を伴う小児 CKD に降圧療法は推奨されるか？	68
CQ 8	小児 CKD に CKD-MBD の管理は推奨されるか？	69
CQ 9	成長障害のある小児 CKD 患者にヒト成長ホルモン (rHuGH) 投与は推奨されるか？	71
CQ 10	小児 CKD に先行的腎移植 (PEKT) は推奨されるか？	73

第 12 章 高齢者 CKD	75
前文.....	75
CQ 1 75 歳以上の高齢 CKD 患者に CKD-MBD の管理は推奨されるか？.....	77
CQ 2 75 歳以上の高齢 CKD 患者のフレイルに対する介入により、 フレイルの予防・進行抑制、生命予後改善・透析導入回避は可能か？.....	79
CQ 3 75 歳以上の高齢 CKD 患者に脂質低下療法は推奨されるか？.....	80
CQ 4 75 歳以上の高齢者における腎生検は推奨されるか？.....	82
CQ 5 DM 合併の 75 歳以上の高齢 CKD 患者において、 厳格な血糖管理 (HbA1c<7.0%) は推奨されるか？.....	84
CQ 6 腎性貧血を有する 75 歳以上の高齢 CKD 患者における Hb 値を 11 g/dL 以上、13 g/dL 未満に管理することは推奨されるか？.....	85
CQ 7 日常臨床において 75 歳以上の高齢 CKD 患者に対する薬剤使用で 特に注意すべき薬剤はあるか？.....	86
第 13 章 透析導入	88
CQ 1 透析療法を適切に準備するには、どの時期に腎臓専門医に紹介すべきか？.....	88
CQ 2 腎障害の進展を抑制し、透析導入を遅延させるために CKD ステージ G3b 以降の患者に 多職種による患者教育が推奨されるか？.....	89
CQ 3 透析導入時に CVD のスクリーニングは推奨されるか？.....	90
第 14 章 腎移植	91
CQ 1 腎提供後ドナーに保存期 CKD としてのフォローアップは推奨されるか？.....	91
CQ 2 腎移植を希望する患者に先行的腎移植 (PEKT) は推奨されるか？.....	92
CQ 3 腎移植を希望する DKD の患者に先行的腎移植 (PEKT) は推奨されるか？.....	93
第 15 章 薬物投与	94
CQ 1 疼痛のある CKD 患者に NSAIDs かアセトアミノフェンのいずれが推奨されるか？.....	94
CQ 2 CKD 患者に球形吸着炭の投与は推奨されるか？.....	95
CQ 3 ヘルペスウイルス感染症に罹患した CKD 患者に、腎機能に応じた抗ウイルス薬の減量は 推奨されるか？.....	97
CQ 4 CKD は非弁膜症性心房細動を有する患者の抗凝固薬治療にどのように影響するか？.....	98
CQ 5 ヨード造影剤は CKD 患者のステージ進行に影響するか？.....	100
CQ 6 CKD 患者へ腎排泄性薬物を投与する際に、腎機能に応じた投与方法・量とすることは 推奨されるか？.....	102
第 16 章 糖尿病性腎臓病 (DKD)	104
前文.....	104
CQ 1 DM 患者に尿アルブミンの測定は推奨されるか？.....	106
CQ 2 浮腫を伴う DKD 患者にループ利尿薬の投与は推奨されるか？.....	107
CQ 3 DM を伴う CKD 患者に HbA1c 7.0% 未満の血糖管理は推奨されるか？.....	108
CQ 4 DM 患者に集約的治療は推奨されるか？.....	110

第 17 章 難治性腎疾患	111
1 IgA 腎症	111
前文	111
CQ 1 IgA 腎症の家族歴は腎症の発症や進行に関連するか?	112
CQ 2 IgA 腎症において血尿(顕微鏡的・肉眼的)は腎機能予後に関係するか?	113
CQ 3 IgA 腎症患者に RA 系阻害薬は推奨されるか?	114
2 ネフローゼ症候群	115
前文	115
CQ 1 高血圧を伴わない副腎皮質ステロイド薬・免疫抑制薬治療抵抗性の 成人一次性ネフローゼ症候群に, RA 系阻害薬は推奨されるか?	116
CQ 2 高齢のネフローゼ症候群患者に対して腎生検による診断は推奨されるか?	117
CQ 3 ネフローゼ症候群の患者に運動制限は推奨されるか?	118
3 多発性嚢胞腎(PKD)	120
前文	120
CQ 1 PKD 患者に脳動脈瘤スクリーニングは推奨されるか?	121
CQ 2 PKD 患者にトルバプタン治療は推奨されるか?	122
CQ 3 高血圧を伴う PKD 患者に RA 系阻害薬は推奨されるか?	124
4 急速進行性腎炎症候群(RPGN)	125
前文	125
CQ 1 RPGN 発見のため, 尿所見・腎機能異常を有する患者に 「急速進行性腎炎症候群早期発見のための診断指針」の使用は推奨されるか?	126
CQ 2 尿所見異常と数週～数カ月の経過で腎機能悪化を認める RPGN の鑑別診断のために, 血清 ANCA・抗 GBM 抗体の測定は推奨されるか?	128
CQ 3 ANCA 関連 RPGN 患者の初期治療として副腎皮質ステロイド薬単独治療は有用か?	129
索引	130

主要略語一覧表

略語	欧文	語句
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ACR	albumin creatinine ratio	尿中アルブミン/クレアチニン比
ADL	activities of daily living	日常生活動作
ADPKD	autosomal dominant polycystic kidney disease	常染色体優性多発性嚢胞腎
AKI	acute kidney injury	急性腎障害
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
AVF	arteriovenous fistula	動静脈瘻
AVG	arteriovenous graft	動静脈グラフト
BMI	body mass index	体格指数
CAPD	continuous ambulatory peritoneal dialysis	連続(持続)携行式腹膜透析
CI	confidence interval	信頼区間
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CKD-MBD	chronic kidney disease related mineral and bone disorder	慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常
COX	cyclooxygenase	シクロオキシゲナーゼ
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
Cr	creatinine	クレアチニン
CCr	creatinine clearance	クレアチンクリアランス
CVC	central venous catheter	中心静脈カテーテル
CVD	cardiovascular disease	心血管疾患
DM	diabetes mellitus	糖尿病
DN	diabetic nephropathy	糖尿病性腎症
DKD	diabetic kidney disease	糖尿病性腎臓病
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
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
FF	filtration fraction	濾過率
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
HR	hazard ratio	ハザード比
HRQoL	health-related quality of life	健康関連 QOL
ITT	intention to treat	治療企図解析
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes	
MetS	metabolic syndrome	メタボリックシンドローム
MR	mineralocorticoid receptor	ミネラルコルチコイド受容体
MSW	medical social worker	メディカルソーシャルワーカー
NKF	National Kidney Foundation	(米国)腎臓財団
NKF-DOQ I	national kidney foundation kidney disease outcomes quality initiative	
NSAIDs	nonsteroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
PKD	polycystic kidney disease	多発性嚢胞腎
PEKT	preemptive kidney transplantation	先行的腎移植
QOL	quality of life	生活の質
RA	renin-angiotensin	レニン-アンジオテンシン
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
RPGN	rapidly progressive glomerulonephritis	急速進行性腎炎(症候群)
RR	risk ratio	リスク比
RRT	renal replacement therapy	腎代替療法
SR	systematic review	システマティックレビュー
WHO	World Health Organization	世界保健機構

CQとステートメントのまとめ

第1章 CKDの診断と意義

CQ 1-1 CKDはどのように診断されるか？

推奨 CKDの定義は以下の通りであり、①、②のいずれか、または両方が3カ月以上持続することで診断する **エビデンスグレードなし 1**.

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

なおGFRは日常診療では血清Cr値、性別、年齢から日本人のGFR推算式を用いて算出する。

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

女性の場合には×0.739

注：酵素法で測定されたCr値(少数点以下2桁表記)を用いる。18歳以上に適用する。

CQ 1-2 CKDの重症度はどのように評価するか？

推奨 CKDの重症度は、原疾患(Cause)、腎機能(GFR)、蛋白尿・アルブミン尿(Albuminuria)に基づくCGA分類で評価する **A 1**.

CQ 2 尿蛋白1+以上の健診受診者は医療機関への受診が推奨されるか？

推奨 健診受診時に尿蛋白1+以上の受診者は一や土の受診者と比べてESKDに至るリスクのみならず、心血管死や総死亡のリスクも高いことが示されている。医療機関での診療を受けることにより、これらのリスクを軽減できる可能性があるため受診が推奨される **C 1**.

CQ 3 65歳以上の健診受診者でeGFR 45未満の場合、医療機関への受診が推奨されるか？

推奨 65歳以上であってもeGFRが45より低値では、総死亡およびESKDのリスクが上昇することから、eGFR 45未満の場合には腎臓専門医・専門医療機関への受診が推奨される **B 1**.

CQ 4 特定健康診査(メタボ健診)においてアルブミン尿・蛋白尿検査は推奨されるか？

推奨 メタボ健診においてアルブミン尿・蛋白尿陽性者は全死亡、CVD発症、腎機能低下の高リスク群であるため、アルブミン尿・蛋白尿検査を行うよう推奨する **C 1**.

第2章 生活習慣

CQ 1 CKD患者に禁煙は推奨されるか？

推奨 CKD進行やCVD発症および死亡リスクを抑制するためにCKD患者に禁煙は推奨される **B 1**.

CQ 2 CKD患者の適度な飲酒量はどの程度か？

推奨 CKD患者を対象とした観察研究が少なく、適度な飲酒量についての推奨は困難である **D なし**.

CQ 3 CKD患者の睡眠時無呼吸症候群に対する治療は推奨されるか？

推奨 CKD患者の睡眠時無呼吸症候群に対して治療を行うよう提案する **D 2**.

CQ 4 CKD患者にワクチン接種(肺炎球菌ワクチン・インフルエンザワクチン)は推奨されるか？

推奨 CKD患者における肺炎球菌ワクチンおよびインフルエンザワクチン接種の感染予防効果は明らかではないが、ワクチン接種後の抗体価の上昇が認められており、接種するよう提案する **C 2**.

第3章 栄養

CQ 1 CKD患者診療に管理栄養士の介入は推奨されるか？

推奨 CKDのステージ進行を抑制するためにCKD患者の療養指導に関する基本知識を有した管理栄養士が介入することを推奨する **C 1**.

CQ 2 CKD の進行を抑制するためにたんぱく質摂取量を制限することは推奨されるか？

推奨 CKD の進行を抑制するためにたんぱく質摂取量を制限することを推奨する。ただし、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、腎臓専門医と管理栄養士を含む医療チームの管理の下で行うことが望ましい **B 1**。

CQ 3 総死亡、CVD の発症を抑制するために CKD 患者の血清 K 値を管理することは推奨されるか？

推奨 総死亡、CVD の発症を抑制するために CKD 患者の血清 K 値を管理するよう提案する。具体的な管理目標としては、血清 K 値 4.0 mEq/L 以上、5.5 mEq/L 未満でリスクが低下する **C 2**。

CQ 4 CKD 患者の予後改善のために食塩摂取量を 3~6 g/日に制限することは推奨されるか？

推奨 CKD 患者において高血圧・尿蛋白の抑制と CVD の予防のため、6 g/日未満の食塩摂取制限を推奨する。ただし、過度の減塩は害となる可能性があるため、3 g を目安として個々の症例に応じて下限を設定する **C 1**。

CQ 5 CKD 患者の代謝性アシドーシスに対する介入は腎不全進行抑制のために推奨されるか？

推奨 炭酸水素 Na などによる代謝性アシドーシスへの介入は腎機能低下を抑制するために推奨する。具体的には、 HCO_3^- 濃度が 21 mmol/L を下回った時点で介入を検討する **B 1**。

第 4 章 高血圧・CVD**CQ 1 高血圧患者において血圧管理は CKD の発症を抑制するか？**

推奨 高血圧は CKD 発症の危険因子である。高血圧患者における血圧管理は CKD 発症を抑制するため、行うよう推奨する。夜間・早朝の血圧上昇の抑制など、血圧の日内変動も考慮した管理はより有用である可能性がある **C 1**。

CQ 2 高血圧を伴う CKD 患者に 130/80 mmHg 未満への降圧療法は推奨されるか？

推奨 CVD 発症抑制、ESKD 進展抑制の観点から、降圧目標を検討した。

〈CKD ステージ G1, 2〉

DM 合併：130/80 mmHg 未満を推奨する **B 1**。

DM 非合併：蛋白尿 A1 区分は 140/90 mmHg 未満を **A 1**，A2, 3 区分は 130/80 mmHg 未満を推奨する **C 1**。

〈CKD ステージ G3~5〉

DM 合併：130/80 mmHg 未満を提案する **C 2**。

DM 非合併：蛋白尿 A1 区分は 140/90 mmHg 未満を **C 2**，A2, 3 区分は 130/80 mmHg 未満を提案する **C 2**。

ただし、DM 合併の有無および CKD ステージにかかわらず、収縮期血圧 110 mmHg 未満へ降圧しないよう提案する **C 2**。

CQ 3 高血圧を伴う 75 歳以上の高齢 CKD 患者に 150/90 mmHg 未満への降圧療法は推奨されるか？

推奨 CVD 発症抑制、ESKD 進展抑制の観点から、降圧目標を検討した。

〈CKD ステージ G1, 2〉

150/90 mmHg 未満に血圧を維持することを推奨する **C 1**。

起立性低血圧などの有害事象がなく、忍容性があると判断されれば、140/90 mmHg 未満に血圧を維持することを推奨する **C 1**。

〈CKD ステージ G3~5〉

CKD ステージ G1, 2 と同様の降圧目標とするよう提案する **C 2**。

収縮期血圧 110 mmHg 未満への降圧による有益性は示されておらず、すべての CKD ステージにおいて収縮期血圧 110 mmHg 未満へは降圧しないよう提案する **C 2**。

CQ 4 高血圧を伴う CKD 患者に推奨される降圧薬は何か？

推奨 DM 合併 CKD のすべての A 区分および DM 非合併 CKD の A2, 3 区分で ACE 阻害薬と ARB を、DM 非合併 CKD の A1 区分で ACE 阻害薬、ARB、Ca 拮抗薬、サイアザイド系利尿薬を推奨する **B 1**。ただし、CKD ステージ G4, 5 では ACE 阻害薬、ARB による腎機能悪化や高 K 血症に十分注意し、これらの副作用出現時には速やかに減量・中止し **B 1**、Ca 拮抗薬へ変更することを推奨する **C 1**。また、75 歳以上の高齢者の CKD ステージ G4, 5 では、脱水や虚血に対する脆弱性を考慮し、Ca 拮抗薬を推奨する **C 1**。

CQ 5 CVD を伴う CKD 患者に推奨される降圧薬は何か？

推奨 合併する CVD の種類や CKD ステージにより、推奨される降圧薬やエビデンスの強さが異なる。
(CKD ステージ G1~3a)

冠動脈疾患合併：ACE 阻害薬、β 遮断薬、ARB を推奨する **A 1**。

心不全(収縮不全：HFrEF)合併：ACE 阻害薬、β 遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (MRB)、ARB を推奨する **A 1**。

心不全(拡張不全：HFpEF)合併：ACE 阻害薬、β 遮断薬、MRB、ARB を提案する **C 2**。

体液過剰による症状を認めた場合：利尿薬使用を提案する **D なし**。

脳卒中(慢性期)、末梢動脈疾患：具体的な推奨は困難である **D なし**。

(CKD ステージ G3b~5)

冠動脈疾患合併：ACE 阻害薬、ARB を提案する **C 2**。

心不全(HFrEF)合併：ACE 阻害薬、ARB を提案する **C 2**。

心不全(HFpEF)合併：ACE 阻害薬、ARB を提案する **D 2**。

体液過剰による症状を認めた場合：利尿薬使用を提案する **D なし**。

脳卒中(慢性期)、末梢動脈疾患：具体的な推奨は困難である **D なし**。

RA 系阻害薬による腎機能悪化や高 K 血症に十分注意し、少量からの開始を推奨する **D なし**。

第 5 章 腎硬化症・腎動脈狭窄症

CQ 1 高血圧を伴う腎硬化症による CKD に厳格な降圧は推奨されるか？

推奨 高血圧を伴う腎硬化症による CKD において、特に蛋白尿 A1 区分では収縮期血圧 120 mmHg 未満への厳格な降圧は、AKI のリスクがあるため行わないよう提案する。降圧目標としては、140/90 mmHg 未満への降圧を提案する **C 2**。

CQ 2 腎動脈狭窄を伴う CKD に推奨される降圧薬は何か？

推奨 片側性腎動脈狭窄を伴う CKD に対し RA 系阻害薬はそのほかの降圧薬に比して降圧効果に優れ、死亡、CVD 発症、腎機能低下を抑制する可能性があり、使用することを提案する。ただし AKI 発症のリスクがあるため、少量より開始し血清 Cr と K 値を投与開始から 2 週間を目安に確認しつつ注意深く用量を調節する必要がある。両側性腎動脈狭窄が疑われる際は原則として使用しない **C 2**。

CQ 3 腎動脈狭窄症を疑う CKD ステージ G1~3 に推奨される画像検査は何か？

推奨 スクリーニング検査として腎動脈超音波検査をまず行い、次のステップとして単純 MR アンギオグラフィを行うよう提案する。

CT 血管造影、ガドリニウム(Gd)造影 MR アンギオグラフィを実施する場合、造影剤腎症や腎性全

身性線維症のリスクを十分に考慮する必要がある。これらの検査で診断に至らない場合や血管形成術の適応を検討する場合は腎動脈造影検査を行うよう提案する **C 2**。

CQ 4 動脈硬化性腎動脈狭窄症を伴う CKD に血行再建術は推奨されるか？

推奨 動脈硬化性腎動脈狭窄症を伴う CKD に対する血行再建術は、腎障害進行抑制や CVD 発症のリスクを減少させないため、合併症のリスクを考慮し、原則として行わないよう提案する **B 2**。

第 6 章 腎性貧血

CQ 1 腎性貧血を伴う CKD 患者での赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) 治療における適切な Hb 目標値はどれくらいか？

推奨 保存期 CKD 患者の ESA 治療における目標 Hb 値は 11 g/dL 以上、13 g/dL 未満を提案する。ESA を投与する際には、ESA 抵抗性の原因となる病態の検索および是正に努め、ESA 投与量が過剰にならないよう留意すべきである。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では、Hb 値 12 g/dL を超える場合に ESA の減量・休薬を考慮する **B 2**。

CQ 2 貧血を有する CKD 患者のうち鉄欠乏状態にあるものに、鉄剤投与は推奨されるか？

推奨 貧血を有する CKD 患者に対して、鉄欠乏状態であれば鉄剤の投与を提案する **B 2**。

第 7 章 CKD-MBD

CQ 1 高リン血症を伴う保存期 CKD 患者において、リン吸着薬は推奨されるか？

推奨 高リン血症を伴う保存期 CKD 患者において、死亡を減らす可能性があるため、リン吸着薬の使用を考慮しても良い **C 2**。

CQ 2 高リン血症を伴う保存期 CKD 患者において、Ca 非含有リン吸着薬は推奨されるか？

推奨 高リン血症を伴う保存期 CKD 患者に対する治療において、Ca 非含有リン吸着薬は Ca 含有リン吸着薬に比べて、死亡、血管石灰化進行を抑制する効果を持っている可能性があることから、使用を考慮しても良い **C 2**。

CQ 3 保存期 CKD 患者において、活性型ビタミン D 製剤の投与は推奨されるか？

推奨 保存期 CKD 患者において、活性型ビタミン D 製剤は PTH 値を低下させ、尿蛋白を抑える効果が期待されるため、投与を考慮してもよい。しかし、腎機能予後、骨折、心血管イベント、生命予後への効果は明らかでなく、高 Ca 血症の原因となることから、適応は患者ごとに検討し、少量から慎重に開始することが望ましい。高 Ca 血症、腎機能の悪化がみられた場合は速やかに減量・中止することが望ましい **C 2**。

CQ 4 骨粗鬆症を伴う保存期 CKD 患者において、骨粗鬆症に対する薬物治療は推奨されるか？

推奨 骨粗鬆症を伴う保存期 CKD 患者において、骨粗鬆症に対する薬物治療は介入しない場合に比べて骨折リスクを減らす可能性があり、ビタミン D 製剤、ビスホスホネート、選択的エストロゲン受容体調節薬、PTH 製剤、抗 RANKL 抗体などによる薬物治療を行うよう提案する。ただし薬物治療によって期待される効果や副作用が異なるため、実際に治療するにあたっては十分注意する必要がある **D 2**。

第 8 章 高尿酸血症・脂質異常症

CQ 1 CKD 患者に尿酸低下療法は推奨されるか？

推奨 高尿酸血症を有する CKD 患者に対する尿酸低下療法は腎機能悪化を抑制し、尿蛋白を減少させる

可能性があり，行うよう提案する **C 2**。

CQ 2 CKD 患者に脂質低下療法は推奨されるか？

推奨 脂質異常症を有する CKD 患者に対するスタチン，およびスタチンとエゼチミブ併用による脂質低下療法は，CVD イベント発症ならびに再発，尿蛋白増加および腎機能悪化を抑制する可能性があり，行うよう提案する **B 2**。

脂質異常症を有する CKD 患者に対するフィブラート系薬による脂質低下療法は，CVD イベント発症ならびに再発の抑制において有用な可能性はあるが，中～高度腎障害患者では慎重投与，もしくは禁忌であり注意を要する **D なし**。

第 9 章 肥満・メタボリックシンドローム

CQ 1 CKD 患者において肥満・メタボリックシンドローム (MetS) は，死亡，CVD，ESKD，CKD 進行の危険因子か？

推奨 CKD 患者において肥満は，死亡，CVD，ESKD，CKD 進行の明らかな危険因子とはいえない。一方で，MetS は，死亡，CVD，ESKD，CKD 進行の危険因子となる可能性がある **C なし**。

CQ 2 肥満・メタボリックシンドロームを伴う CKD 患者において，運動療法は推奨されるか？

推奨 運動療法は，CKD 患者の減量および最高酸素摂取量の改善に有効であり，行うよう提案する。その適応および運動量は，それぞれの患者の臨床的背景を考慮して判断する **C 2**。

第 10 章 妊娠

CQ 1 CKD 患者の妊娠は合併症 (妊娠高血圧腎症，早産，胎児死亡など) のリスクが高いか？

推奨 CKD ステージ G1 から妊娠合併症 (妊娠高血圧腎症，早産，胎児死亡など) のリスクは上昇し，ステージが進行するほどそのリスクは高まる **C 1**。

CQ 2 CKD 患者の妊娠時において推奨される降圧薬は何か？

推奨 CKD 患者に限らず，妊娠中に使用できる降圧薬は，メチルドパ，ラベタロール，ヒドララジンであり，妊娠 20 週以降であれば徐放性ニフェジピンが使用できる。妊娠が判明した時点で ACE 阻害薬，ARB は使用しない **D 2**。

第 11 章 小児 CKD

CQ 1 小児を対象とした 3 歳児検尿および学校検尿は推奨されるか？

推奨 3 歳児検尿および学校検尿は，小児 CKD 患者の早期発見に貢献し，小児腎臓病に対する早期治療と適切な管理を可能にすることから推奨される **D 2**。

CQ 2 小児 CKD は CVD の危険因子となるか？

推奨 小児 CKD は CVD の危険因子となる可能性がある **C なし**。

CQ 3 低出生体重・早期産・胎児発育不全は CKD の危険因子として扱うべきか？

推奨 低出生体重・早期産・胎児発育不全は将来の CKD 発症と関連するため，危険因子として扱うことを推奨する **B 1**。

CQ 4 小児 CKD に運動は推奨されるか？

推奨 小児 CKD では，QOL，運動機能，呼吸機能の点から，軽度～中等度の運動を行うよう提案する **C 2**。

CQ 5 小児 CKD にたんぱく質摂取制限は推奨されるか？

推奨 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，行わない

よう提案する **B 2**.

CQ 6 小児 CKD に予防接種は推奨されるか？

推奨 小児 CKD 患者は感染症に罹患しやすく重症化が懸念されるため、予防接種を行うよう推奨する **C 2**.

CQ 7 高血圧を伴う小児 CKD に降圧療法は推奨されるか？

推奨 高血圧を伴う小児 CKD において、年齢や症例に応じて生活指導や薬物(RA系阻害薬やCa拮抗薬など)により降圧療法を行うよう提案する **C 2**.

CQ 8 小児 CKD に CKD-MBD の管理は推奨されるか？

推奨 小児 CKD 患者において CKD-MBD の管理は、骨病変や心血管系への影響を改善させる可能性があり行うよう提案する。その際の血清 Ca およびリンの管理目標は、すべての CKD ステージで年齢相当の正常範囲内とする **C 2**.

CQ 9 成長障害のある小児 CKD 患者にヒト成長ホルモン(rHuGH)投与は推奨されるか？

推奨 成長障害のある小児 CKD 患者に対し、rHuGH は有意に身長を獲得させることから投与するよう提案する **A 2**.

CQ 10 小児 CKD に先行的腎移植(PEKT)は推奨されるか？

推奨 小児 CKD において PEKT は透析を経た腎移植と比較し移植腎生着率の改善の可能性があり、行うよう提案する **C 2**.

第12章 高齢者 CKD

CQ 1 75 歳以上の高齢 CKD 患者に CKD-MBD の管理は推奨されるか？

推奨 75 歳以上の高齢 CKD 患者においても CKD-MBD を適切に管理するよう提案する。高リン血症に対しては食事リン制限・リン吸着薬投与により血清リン濃度を各施設の基準範囲内に管理することを提案するが、高齢者においては特に食欲低下や栄養状態の悪化をきたさぬよう注意すべきである **C 2**。二次性副甲状腺機能亢進症に対しては血清リン・Ca 濃度異常を是正したうえで経口活性型ビタミンD製剤の投与を行い、副甲状腺ホルモン濃度を各施設の基準範囲内に管理することを提案するが、血中 Ca 濃度を定期的に測定し、高 Ca 血症に注意すべきである **C 2**。

CQ 2 75 歳以上の高齢 CKD 患者のフレイルに対する介入により、フレイルの予防・進行抑制、生命予後改善・透析導入回避は可能か？

推奨 75 歳以上の高齢 CKD 患者のフレイルは腎機能予後・生命予後・透析導入の増悪因子だが、栄養・運動による介入効果については不明である **D なし**。

CQ 3 75 歳以上の高齢 CKD 患者に脂質低下療法は推奨されるか？

推奨 65~71 歳の高齢 CKD 患者におけるスタチンの総死亡や CVD の一次・二次予防の効果が認められるため、75 歳以上の高齢 CKD 患者においても脂質低下療法(スタチン単独およびスタチンとエゼチミブ併用)を行うよう提案する **C 2**。

CQ 4 75 歳以上の高齢者における腎生検は推奨されるか？

推奨 75 歳以上の高齢者の腎生検を禁忌とする根拠はなく、腎生検により適切な治療法を検討できる可能性がある。その実施に関しては経験のある腎臓専門医・専門医療機関に紹介し、腎機能予後・生命予後を勘案しその適応を判断すべきである **D なし**。

CQ 5 DM 合併の 75 歳以上の高齢 CKD 患者において、厳格な血糖管理(HbA1c<7.0%)は推奨されるか？

推奨 DM 合併の 75 歳以上の高齢 CKD 患者においては、血糖降下療法による重症低血糖・転倒に注意を

要する。高齢者の血糖管理目標は患者の特徴や健康状態：年齢，認知機能，身体機能，併発疾患，重症低血糖のリスク，余命などを考慮して，個別に治療目標を設定するよう提案する **D** なし。

CQ 6 腎性貧血を有する 75 歳以上の高齢 CKD 患者における Hb 値を 11 g/dL 以上，13 g/dL 未満に管理することは推奨されるか？

推奨 75 歳以上の高齢 CKD 患者の腎性貧血に対して，ESA と鉄製剤を用い，Hb 値を 11 g/dL 以上，13 g/dL 未満に管理することを提案するが，死亡リスクの観点からは Hb 値が 9 g/dL 以上の管理でも許容される。ESA を投与する際には，ESA 抵抗性の原因となる病態の検索および是正に努め，ESA 過剰投与とならないよう留意すべきである **C 2**。

CQ 7 日常臨床において 75 歳以上の高齢 CKD 患者に対する薬剤使用で特に注意すべき薬剤はあるか？

推奨 75 歳以上の高齢 CKD 患者においては代謝・排泄が低下しており，投与される機会の多い RA 系阻害薬や利尿薬，ビタミン D 製剤などの用量調節に注意が必要である。またポリファーマシーを避けるため，お薬手帳を確認するよう提案する **D 2**。

第 13 章 透析導入

CQ 1 透析療法を適切に準備するには，どの時期に腎臓専門医に紹介すべきか？

推奨 透析導入前に腎臓専門医を受診することで，移植や透析療法の選択への影響，透析導入時のバスキュラーアクセス作成率の上昇や，透析導入後の早期死亡が減少する可能性が報告されており，少なくとも CKD ステージ G4 になった段階で腎臓専門医・専門医療機関に紹介することを提案する **C 2**。

CQ 2 腎障害の進展を抑制し，透析導入を遅延させるために CKD ステージ G3b 以降の患者に多職種による患者教育が推奨されるか？

推奨 腎臓専門医と専門看護師によるチーム医療は透析導入を遅延させる可能性があり，CKD ステージ G3b 以降の患者に対する多職種によるチーム医療を行うことを提案する **C 2**。

CQ 3 透析導入時に CVD のスクリーニングは推奨されるか？

推奨 CVD のスクリーニングの有用性に関する明確なエビデンスは認められないが，CKD は CVD の危険因子であることを考慮し，遅くとも透析導入時には CVD の合併に関する検査を行うよう提案する **D 2**。

第 14 章 腎移植

CQ 1 腎提供後ドナーに保存期 CKD としてのフォローアップは推奨されるか？

推奨 腎提供後ドナーに保存期 CKD 患者と同等のフォローアップを行うよう提案する **D 2**。

CQ 2 腎移植を希望する患者に先行的腎移植 (PEKT) は推奨されるか？

推奨 腎代替療法として腎移植を希望する患者に対して，PEKT を提案する **D 2**。

CQ 3 腎移植を希望する DKD の患者に先行的腎移植 (PEKT) は推奨されるか？

推奨 腎代替療法として腎移植を希望する DKD の患者に対して，PEKT を提案する **D 2**。

第 15 章 薬物投与

CQ 1 疼痛のある CKD 患者に NSAIDs かアセトアミノフェンのいずれが推奨されるか？

推奨 疼痛のある CKD 患者への短期投与においては，特に腎血流や GFR の減少している高齢者を中心にアセトアミノフェンは NSAIDs より安全な可能性があり，その使用を提案する。ただしアセトアミ

ノフェンについても長期投与時の安全性は不確定である **D 2**.

CQ 2 CKD 患者に球形吸着炭の投与は推奨されるか？

推奨 CKD 患者への球形吸着炭の投与による ESKD, 死亡の抑制効果は明確ではないが, 腎機能悪化速度を遅延させる可能性があるため使用を考慮してもよい **C 2**.

CQ 3 ヘルペスウイルス感染症に罹患した CKD 患者に, 腎機能に応じた抗ウイルス薬の減量は推奨されるか？

推奨 単純ヘルペス/帯状疱疹ウイルス感染症に罹患した CKD 患者に対する抗ウイルス薬の投与では, 腎機能の評価に基づいた投与設計を行うことを提案する. 多くの場合, 腎機能に基づく薬物投与設計を行うことで有害事象発現の減少が期待できるが, 投与量を調整しても有害事象の発現には十分留意する必要がある **D 2**.

CQ 4 CKD は非弁膜症性心房細動を有する患者の抗凝固薬治療にどのように影響するか？

推奨 CKD 患者に合併する非弁膜症性心房細動に対する抗凝固治療は, 総死亡および血栓塞栓症発症のリスクを軽減させる可能性がある. 一方, 重篤な出血合併症の発症のリスクを増加させるので, 個々の症例において利益と不利益のバランスを考慮して投与の判断をする **D 2**.

CQ 5 ヨード造影剤は CKD 患者のステージ進行に影響するか？

推奨 CKD ステージ G3a 以降では, ヨード造影剤による造影剤腎症を発症するリスクが高い. 特に冠動脈造影時や造影剤投与量の多い場合, また CKD ステージ G3b 以降ではリスクがさらに高くなる. 造影剤腎症が発症すると, CKD 患者のステージを進行させる **B 1**.

一方, CKD ステージ G3a 以降であっても, ヨード造影剤を用いる検査の必要性が高い場合には, 十分な同意説明を行い, 輸液療法などの予防措置を行ったうえで造影剤を必要最小量使用する **D 1**.

CQ 6 CKD 患者へ腎排泄性薬物を投与する際に, 腎機能に応じた投与方法・量とすることは推奨されるか？

推奨 CKD 患者へ腎排泄性薬物を投与する際に, 有害事象の減少を目的とし, 腎機能に応じて適切な投与方法・量に変更することを強く推奨する **C 1**.

第 16 章 糖尿病性腎臓病 (DKD)

CQ 1 DM 患者に尿アルブミンの測定は推奨されるか？

推奨 DM 患者における尿アルブミン測定は糖尿病性腎症の早期診断に有用であり推奨する **B 1**.

CQ 2 浮腫を伴う DKD 患者にループ利尿薬の投与は推奨されるか？

推奨 浮腫を伴う DKD 患者において, 体液過剰が示唆される場合にループ利尿薬投与は推奨される. ただし, RA 系阻害薬や NSAIDs などの併用薬や過剰投与により腎機能が悪化するリスクがあり, 投与中は慎重に経過観察する必要がある **D 2**.

CQ 3 DM を伴う CKD 患者に HbA1c 7.0%未満の血糖管理は推奨されるか？

推奨 糖尿病性腎症患者における HbA1c 7.0%未満の血糖管理は, 早期腎症から顕性腎症への進行を抑制するために推奨されるが, 顕性腎症期以降の進行抑制に関するエビデンスは不十分である. HbA1c 7.0%未満の血糖管理では低血糖に注意する **B 1**.

CQ 4 DM 患者に集約的治療は推奨されるか？

推奨 糖尿病性腎症を含めた血管合併症の発症・進行抑制ならびに生命予後改善のために, 複数の危険因子の集約的治療(適切な体重管理を含む生活習慣の修正ならびに血糖・血圧・脂質の適切な管理)は推奨される **B 1**.

第 17 章 難治性腎疾患

1 IgA 腎症

CQ 1 IgA 腎症の家族歴は腎症の発症や進行に関連するか？

推奨 現時点では、IgA 腎症の家族歴が腎症の発症や進行に関連するというエビデンスは弱い **D なし**。

CQ 2 IgA 腎症において血尿(顕微鏡的・肉眼的)は腎機能予後に関係するか？

推奨 現時点では、IgA 腎症において血尿の有無や程度が腎機能予後に関係するとした十分なエビデンスは乏しい **C なし**。

CQ 3 IgA 腎症患者に RA 系阻害薬は推奨されるか？

推奨 ACE 阻害薬または ARB は、IgA 腎症の ESKD への進展抑制、腎機能障害の進行抑制ならびに尿蛋白の減少効果を有するため、使用するよう推奨する **B 1**。

2 ネフローゼ症候群

CQ 1 高血圧を伴わない副腎皮質ステロイド薬・免疫抑制薬治療抵抗性の成人一次性ネフローゼ症候群に、RA 系阻害薬は推奨されるか？

推奨 高血圧を伴わない副腎皮質ステロイド薬・免疫抑制薬治療抵抗性の成人一次性ネフローゼ症候群に対して、ACE 阻害薬もしくは ARB の使用を提案する(保険適用外) **C 2**。

CQ 2 高齢のネフローゼ症候群患者に対して腎生検による診断は推奨されるか？

推奨 高齢のネフローゼ症候群患者における腎生検に関するエビデンスはなく、その適応については腎臓専門医・専門医療機関へコンサルテーションするよう提案する **D なし**。

CQ 3 ネフローゼ症候群の患者に運動制限は推奨されるか？

推奨 ネフローゼ症候群の患者の長期的予後改善に運動制限を推奨する、もしくは推奨しないとするエビデンスはなかった **D なし**。

3 多発性嚢胞腎(PKD)

CQ 1 PKD 患者に脳動脈瘤スクリーニングは推奨されるか？

推奨 脳動脈瘤スクリーニングによる全死亡率の低下および脳動脈瘤破裂の予防を支持するエビデンスはないが、本疾患における脳動脈瘤の有病率は明らかに高いことを踏まえ、特に脳動脈瘤やくも膜下出血の家族歴を有する患者には、MR アンギオグラフィによるスクリーニングを行うよう提案する **D 2**。

CQ 2 PKD 患者にトルバプタン治療は推奨されるか？

推奨 両腎容積 750 mL 以上かつ推算 CCr 60 mL/分以上の成人 ADPKD 患者に対し、トルバプタン治療は腎容積の増加と腎機能低下を抑制する効果を有するため、使用するよう推奨する。また eGFR 25 ~ 65 の比較的進行した成人 ADPKD 患者に対しても、トルバプタン治療は腎機能低下を抑制する効果を有するため、その使用を推奨する。なお小児における安全性と有効性は確立していない **B 1**。

CQ 3 高血圧を伴う PKD 患者に RA 系阻害薬は推奨されるか？

推奨 ESKD への進展抑制の観点から、高血圧を伴う ADPKD 患者には ACE 阻害薬もしくは ARB を使用するよう提案する **C 2**。

4 急速進行性腎炎症候群(RPGN)

CQ 1 RPGN 発見のため、尿所見・腎機能異常を有する患者に「急速進行性腎炎症候群早期発見のための

診断指針」の使用は推奨されるか？

推奨 RPGN 発見のため、尿所見・腎機能異常を有する患者に「急速進行性腎炎症候群早期発見のための診断指針」の使用を推奨する **D 1**.

CQ 2 尿所見異常と数週～数カ月の経過で腎機能悪化を認める RPGN の鑑別診断のために、血清 ANCA・抗 GBM 抗体の測定は推奨されるか？

推奨 RPGN の鑑別診断のために血清 MPO-ANCA, PR3-ANCA, 抗 GBM 抗体を速やかに測定することを推奨する **D 1**.

CQ 3 ANCA 関連 RPGN 患者の初期治療として副腎皮質ステロイド薬単独治療は有用か？

推奨 MPO-ANCA, PR3-ANCA 関連 RPGN 患者の初期治療として副腎皮質ステロイド薬単独治療は生命予後改善に有用であるため、行うよう提案する **D 2**.

ただし、患者の重症度が高い場合や治療反応性が乏しい場合には、腎臓専門医・専門医療機関へコンサルトし、免疫抑制薬の併用を検討することを推奨する **D 1**.

第1章 CKDの診断と意義

前文

慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease : CKD)

CKDは腎障害や腎機能の低下が持続する疾患である。CKDが進行するとESKDに至り、透析療法や腎移植術が必要となる。わが国の慢性透析患者数は2016年末で約33万人と増加し続けており、医療経済的に大きな問題となっている。またCKDは心筋梗塞や脳卒中、心不全などのCVDや、死亡のリスクを上昇させることが国内外の多くの臨床研究より示されている。日本人のCKD患者数は約1,330万人と推計され、成人約8人に1人はCKDである。特に高齢者ではCKD有病率が高い。CKDの多くは自覚症状に乏しいが、血液・尿検査で診断が可能である。このため健康診断や医療機関での検査によってCKDを早期に診断し、適切な治療を行うことで、CKDの重症化を防ぎ、CVDの発症を抑制することが重要である。

CKDの発症には加齢に伴う腎機能低下や、生活習慣病が深くかかわっており、CKD患者の治療の中心はかかりつけ医となる。しかしCKDにはIgA腎症や多発性嚢胞腎など腎臓専門医による、もしくは地域の専門医療機関における治療を要する腎疾患が含まれる。そこで蛋白尿と血尿を両方認めるCKDや、高度の尿検査異常、急速な腎機能低下などがある場合には、速やかに腎臓専門医・専門医療機関に紹介する必要がある。CKD治療には生活習慣の改善、CKDステージに応じた食事療法、血圧・血糖・脂質などの集学的治療が必要である。またCKDが進行すると、高K血症などの電解質異常、代謝性アシドーシス、腎性貧血などを合併する。そのため、かかりつけ医と腎臓専門医・専門医療機関が連携してCKD患者を診療することが大切である。

CQ 1-1 CKDはどのように診断されるか？

推奨 CKDの定義は以下の通りであり，①，②のいずれか，または両方が3カ月以上持続することで診断する **エビデンスグレードなし 1**。

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

なおGFRは日常診療では血清Cr値，性別，年齢から日本人のGFR推算式¹を用いて算出する。

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

女性の場合には×0.739

注：酵素法で測定されたCr値(少数点以下2桁表記)を用いる。18歳以上に適用する。

CQ 1-2 CKDの重症度はどのように評価するか？

推奨 CKDの重症度は，原疾患(Cause)，腎機能(GFR)，蛋白尿・アルブミン尿(Albuminuria)に基づくCGA分類(表1)で評価する **A 1**。

解説

CKDは増加する透析患者数を抑制する目的で，2002年に国際的に定義された疾患である^b。CKDはCVDの重大な危険因子であり，2003年に米国心臓学会(AHA)はステートメント^cを発表した。

KDOQIにより提唱されたCKDの定義と重症度分類^dは，一部の改訂を経て，KDIGOによって承認され^b，日本では2007年にCKD診療ガイド^eが発行された。

CKDの定義は世界中から集められた臨床研究のメタ解析により再検討され，GFR<60とアルブミン尿が全死亡，心血管死，ESKDなどの危険因子であることが再確認された^{2,3}。2012年版のKDIGOのCKDガイドライン^fでは「CKDは腎臓の構造または機能の異常が3カ月を超える場合」と定義され，腎障害の指標，GFR低下の指標が表2のように示されている。

日本腎臓学会ではKDIGOガイドラインの発行に先立ち，2012年6月にCKD診療ガイド2012を発行した^a。CKDの定義のうち，①の腎障害については，「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」とされ，アルブミン尿を測定できない場合には蛋白尿をg/gCrで評価することとされたが，CKDの定義は変更されていない。

CKDの診断と重症度分類にはGFRとアルブミン尿検査が必要である。GFR測定のゴールドスタンダードはイヌリンクリアランスだが，煩雑で高額な検査となるため日常診療では血清Cr値に基づいて日本人のGFR推算式¹を用いてeGFRとして評価する。国際的にはMDRD式⁴やCKD-EPI式⁵が用いられるが，これらのGFR推算式は日本人の腎機能を過大評価する傾向があるため，日本人のGFR推算式を用いる。また筋肉量に影響されないGFR指標である血清シスタチンC(Cys-C)値に基づくGFR推算式⁶は以下の通りである。

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

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

Cys-C：血清シスタチンC濃度(mg/L)

表1 CGA分類

CKDの重症度分類(CKD診療ガイド2012) ^a				A1	A2	A3
原疾患	蛋白尿区分					
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)

注：わが国の保険診療では、アルブミン尿の定量測定は、糖尿病または糖尿病性早期腎症であって微量アルブミン尿を疑う患者に対し、3カ月に1回に限り認められている。糖尿病において、尿定性で1+以上の明らかな尿蛋白を認める場合は尿アルブミン測定は保険で認められていないため、治療効果を評価するために定量検査を行う場合は尿蛋白定量を検討する。

表2 CKD診断基準(以下のいずれかが3カ月を超えて存在)

腎障害の指標	アルブミン尿(AER≥30 mg/24時間；ACR≥30 mg/gCr) 尿沈渣の異常 尿細管障害による電解質異常やその他の異常 病理組織検査による異常，画像検査による形態異常 腎移植
GFR低下	GFR<60 mL/分/1.73 m ²

AER：尿中アルブミン排泄率，ACR：尿アルブミン/Cr比

(KDIGO CKD guideline 2012)

注：国際的な標準物質(ERM-DA471/IFCC)に基づく測定値を用いる

eGFRには血清Cr値と血清Cys-C値に基づく異なった推算式による値が存在するため、それぞれeGFR_{creat}とeGFR_{cys}として区別する。なお、CKD

の評価にはCCrは用いない。

CKD診断と重症度分類では、国際的にはアルブミン尿が用いられるが、日本の保険診療ではアルブミン定量(尿)は「糖尿病又は糖尿病性早期腎症患者であって微量アルブミン尿を疑うもの(糖尿病性腎症第1期又は第2期のものに限る。)」とされている。そ

表3 かかりつけ医から腎臓専門医・専門医療機関への紹介基準

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 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		血尿+なら紹介, 蛋白尿のみ ならば生活指導・診療継続	紹介
	G2	正常または軽度低下	60~89		血尿+なら紹介, 蛋白尿のみ ならば生活指導・診療継続	紹介
	G3a	軽度~中等度低下	45~59	40歳未満は紹介, 40歳以上 は生活指導・診療継続	紹介	紹介
	G3b	中等度~高度低下	30~44	紹介	紹介	紹介
	G4	高度低下	15~29	紹介	紹介	紹介
	G5	末期腎不全	<15	紹介	紹介	紹介

上記以外に、3カ月以内に30%以上の腎機能の悪化を認める場合は速やかに紹介。

上記基準ならびに地域の状況等を考慮し、かかりつけ医が紹介を判断し、かかりつけ医と腎臓専門医・専門医療機関で逆紹介や併診等の受診形態を検討する。

腎臓専門医・専門医療機関への紹介目的(原疾患を問わない)

- 1) 血尿, 蛋白尿, 腎機能低下の原因精査
- 2) 進展抑制目的の治療強化(治療抵抗性の蛋白尿(顕性アルブミン尿), 腎機能低下, 高血圧に対する治療の見直し, 二次性高血圧の鑑別など)
- 3) 保存期腎不全の管理, 腎代替療法の導入

原疾患に糖尿病がある場合

- 1) 腎臓内科医・専門医療機関の紹介基準に当てはまる場合で、原疾患に糖尿病がある場合にはさらに糖尿病専門医・専門医療機関への紹介を考慮する。
 - 2) それ以外でも以下の場合には糖尿病専門医・専門医療機関への紹介を考慮する。
 - ① 糖尿病治療方針の決定に専門的知識(3カ月以上の治療でもHbA1cの目標値に達しない, 薬剤選択, 食事運動療法指導など)を要する場合
 - ② 糖尿病合併症(網膜症, 神経障害, 冠動脈疾患, 脳血管疾患, 末梢動脈疾患など)発症のハイリスク患者(血糖・血圧・脂質・体重等の難治例)である場合
 - ③ 上記糖尿病合併症を発症している場合
- なお, 詳細は「糖尿病治療ガイド」を参照のこと

(作成: 日本腎臓学会, 監修: 日本医師会)

ここでアルブミン尿が測定できない場合には、尿蛋白をg/gCrとして評価する。随時尿を用いて尿蛋白を評価する場合は、尿蛋白定量と尿中Cr測定により、尿蛋白/Cr比(g/gCr)を算出し、0.15 g/gCr未満をA1(正常)、0.15~0.49 g/gCrをA2(軽度蛋白尿)、0.5 g/gCr以上をA3(高度蛋白尿)とする。尿試験紙

法での尿蛋白定性評価は、-をA1、±をA2、1+以上をA3とするが⁸⁾、尿蛋白定性検査は濃縮尿や希釈尿の影響を強く受けるため、定量の結果で評価することが望ましい。

CKDにはIgA腎症やループス腎炎など腎臓専門医による治療を要する腎疾患が含まれるため、蛋白尿

と血尿を両方認めるCKD患者は腎臓専門医もしくは地域の専門医療機関に紹介する。またGFR<45(G3b~5)または蛋白尿区分A3では腎臓専門医・専門医療機関に紹介する。40歳未満やA2区分ではGFR 45~59(G3a)でも紹介することが望ましい。かかりつけ医から腎臓専門医・専門医療機関への紹介基準を表3にまとめる。この紹介基準に該当しなくても、急速な腎機能低下などを認めれば、速やかに腎臓専門医・専門医療機関に紹介することが重要である。

参考文献

- a. 日本腎臓学会編. CKD診療ガイド2012, 東京医学社, 2012.
- b. Levey AS, et al. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 2089-100.
- c. Sarnak MJ, et al. *Circulation* 2003 ; 108 : 2154-69.
- d. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia

- e. of Chronic Kidney Disease : update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 37 Suppl 1 : S182-238.
- f. 日本腎臓学会編. CKD診療ガイド, 東京医学社, 2007.
- f. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013 ; Suppl 3 : 1-150.
- g. 日本腎臓学会腎臓病対策委員会 腎健診対策小委員会編. 腎健診受診者に対する保健指導, 医療機関紹介基準に関する提言. <https://cdn.jsn.or.jp/guideline/pdf/j59-02-038-042.pdf> 2017.12.21 アクセス

引用文献

1. Matsuo S, et al. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 53 : 982-92.
2. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, et al. *Lancet* 2010 ; 375 (9731) : 2073-81.
3. Hallan SI, et al. *JAMA* 2012 ; 308 : 2349-60.
4. Levey AS, et al. *Clin Chem* 2007 ; 53 : 766-72.
5. Inker LA, et al. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 20-9.
6. Horio M, et al. *Am J Kidney Dis* 2013 ; 61 : 197-203.

CQ 2

尿蛋白1+以上の健診受診者は医療機関への受診が推奨されるか？

推奨 健診受診時に尿蛋白1+以上の受診者は-や±の受診者と比べてESKDに至るリスクのみならず、心血管死や総死亡のリスクも高いことが示されている。医療機関での診療を受けることにより、これらのリスクを軽減できる可能性があるため受診が推奨される **C 1**。

解説

一般住民を対象とした前向き観察研究をまとめた大規模研究やメタ解析において、尿蛋白1+以上の受診者は-の受診者と比べてESKDに至るリスクのみならず心血管死や総死亡など臨床的に重要なアウトカムリスクが明らかに高いことが示されている^{1,2}。解析に含まれる対象者数は100万人前後と大規模で、一貫した成績が示されている。また尿蛋白-に比べて、±, 1+, 2+以上と用量依存性にリスクが高くなることが示されており、さらにeGFRで層別化した解析でも各eGFR群において同様な結果が示されている。例えばeGFR正常群において、心血管死のHRは尿蛋白-に比べて±で1.47, 1+で1.88, 2+以上で2.44であり(eGFR 90~104群)¹、ESKDのHRは尿蛋白-に比べて±/1+で2.5, 2+以上で38(eGFR 60~74群)²と用量依存性に高くなる。そのためeGFRにかかわらず尿蛋白1+以上はESKDや心血管死などのリスクが高いと考えられる。各研究の追跡期間は2~10年であり、短いものでは3年でもESKDやCVDなどのリスク上昇が確認されている²。そのため健診で尿蛋白1+以上であった場合は早急に受診勧奨をすべきである。

日本の医療環境においては、一般住民健診、特定健診、職場健診、学校健診などの場で検尿が幅広く行われていることが特長である。大規模なメタ解析においてACRが計測できない場合には尿試験紙法を代替とし、尿蛋白1+を微量アルブミン尿(ACR 30~299 mg/g)相当、尿蛋白2+以上を顕性アルブミン尿(ACR 300 mg/g以上)相当として解析している^{3,4}。その根拠として尿試験紙法の尿蛋白1+以上の大部分(80~98%)がアルブミン尿陽性であることがあげられる^{5,6}。わが国の保険診療では糖尿病性

腎症の診断時のみアルブミン尿を測定できるため、健診で行われる安価で簡便な尿試験紙法を用いてESKDや心血管死のハイリスク患者に受診勧奨できることは有意義であると考えられる。

したがって、日本においては既存の健診システムのなかで尿蛋白1+以上をスクリーニングツールとしてESKDや心血管死のハイリスク患者を抽出することは非常に合理的だと考えられる。残念ながら現段階において健診で尿蛋白1+以上の患者をかかりつけ医や専門医に受診させることによりこれらの予後を改善させることができるという直接的なエビデンスはない。しかし、検尿がほぼ侵襲がなく安価で行えること、また尿蛋白1+以上の患者を医療機関に受診させることにより腎疾患、生活習慣病、CVDの早期発見、早期介入が行われ発症予防や長期予後の改善につながる可能性があることから、尿蛋白1+以上の健診受診者は医療機関への受診を強く推奨する。なお患者の状態によって、より早期に腎臓専門医・専門医療機関への受診が望ましい場合があるため紹介基準(CQ1表3)に基づいて判断する。

参考文献

なし

引用文献

1. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, et al. Lancet 2010 ; 375(9731) : 2073-81.
2. Tonelli M, et al. Kidney Int 2011 ; 80 : 1306-14.
3. Levey AS, et al. Kidney Int 2011 ; 80 : 17-28.
4. Gansevoort RT, et al. Kidney Int 2011 ; 80 : 93-104.
5. Konta T, et al. Clin Exp Nephrol 2007 ; 11 : 51-5.
6. Nagai K, et al. Clin Exp Nephrol 2015 ; 19 : 152-3.

CQ 3

65歳以上の健診受診者でeGFR 45未満の場合、医療機関への受診が推奨されるか？

推奨 65歳以上であってもeGFRが45より低値では、総死亡およびESKDのリスクが上昇することから、eGFR 45未満の場合には腎臓専門医・専門医療機関への受診が推奨される **B 1**.

解説

腎機能が低下したCKDは、血清Cr値、年齢、性別より日本人のGFR推算式を用いてeGFRを算出し、診断する。しかし血清Cr値は腎機能以外にも筋肉量の影響を強く受ける。また、食事や運動、体液量変化などの影響を受けるため、10%程度の日内変動がある。さらに一部の薬物はCrの尿細管分泌を抑制して血清Cr値を増加させるため、腎機能評価の際は背景因子にも注意が必要である。このためGFR推算式によるeGFRは実測GFRとの誤差があり、特に高齢の健診受診者で腎臓専門医・専門医療機関を受診すべきeGFRについて検討した。

一般住民、ハイリスク患者およびCKD患者を対象とした観察研究をまとめた大規模なメタ解析において、65歳以上を含め、18歳以上のすべての年代において腎機能が低下するほど総死亡およびESKDのリスクは上昇することが示されている¹。このメタ解析に含まれていない一般住民を対象とした海外の観察研究においても、65歳以上ではeGFR<45で有意に総死亡と心血管死リスクが上昇²、または総死亡リスクが上昇していることが示された^{3~5}。これらの解析に含まれる対象者数は約34万人と多く、一貫した結果が示されており、大きな用量反応勾配が認められている。さらにわが国の特定健診受診者を対象とした大規模な観察研究でも、65~75歳においてeGFR<45が総死亡と心血管死の危険因子であることが示されている⁶。ただし本研究では対象者の中でeGFR<45は2.5%と少ない。以上より観察研究ではあるが、65歳以上の健診受診者であってもeGFR 45より低値であればあるほど総死亡およびESKDのリスクが上昇するため、腎臓専門医・専門医療機関

への受診が強く推奨される。

Cochraneのメタ解析でも、CKD患者を早期に腎臓専門医に紹介することで生命予後が改善することが示されている⁷。高齢者に限定した解析ではないが、eGFR 45未満のCKD患者では、早期専門医紹介により有意に腎機能低下が抑制されたとの報告もある⁸。したがって、**年齢にかかわらず健診受診者がeGFR<45の場合、腎臓専門医・専門医療機関への紹介を考慮する**(紹介基準CQ1表3参照)。

なお、一般住民およびCKD患者を対象としたメタ解析を含む多数の観察研究において、若年者では腎機能低下による総死亡やESKDのリスクがさらに上昇することが示されている^{1,3}。したがって、日本人のエビデンスは不十分ではあるものの、特に40歳未満の若年者やハイリスク患者では、eGFR<60の早期に腎臓専門医・専門医療機関への受診を考慮すべきである。

参考文献

なし

引用文献

- Hallan SI, et al. JAMA 2012 ; 308 : 2349-60.
- Stengel B, et al. Nephrol Dial Transplant 2011 ; 26 : 3286-95.
- Raymond NT, et al. Nephrol Dial Transplant 2007 ; 22 : 3214-20.
- Muntner P, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 2200-7.
- Oh SW, et al. PLoS One 2014 ; 9 : e94120.
- Kon S, et al. Clin Exp Nephrol 2017. doi : 10.1007/s10157-017-1455-0.
- Smart NA, et al. Cochrane Database of Syst Rev 2014 ; 6 : CD007333.
- Chen SC, et al. Nephrology 2008 ; 13 : 730-6.

CQ 4

特定健康診査(メタボ健診)においてアルブミン尿・蛋白尿検査は推奨されるか？

推奨 メタボ健診においてアルブミン尿・蛋白尿陽性者は全死亡、CVD発症、腎機能低下の高リスク群であるため、アルブミン尿・蛋白尿検査を行うよう推奨する **C 1**.

解説

おもに地域住民、健診受診者を対象とした複数の前向き観察研究において、アルブミン尿・蛋白尿の陽性者は陰性者と比較し、全死亡、CVD発症、腎機能低下のリスクが高いことが報告されている^{1~4}。各報告の対象者は数千人と大規模ではないが、すべての研究が同様の結果を示しており、アルブミン尿・蛋白尿の増加に伴い、各種イベントのリスクが上昇していることから量反応関係も認められている。また、MetSまたはその因子を補正した解析^{1~3}、MetS該当者のみを対象とした解析⁴でも同様の結果が得られている。さらにアルブミン尿陰性の場合、MetS有無で総死亡、CVD発症のリスクに差がないことから、MetSよりもアルブミン尿・蛋白尿の存在のほうがイベントのリスクにより強く関連する可能性が示唆される⁴。以上よりアルブミン尿・蛋白尿陽性と全死亡、CVD発症、腎機能低下の関連について一貫した結果が得られており、メタボ健診においてアルブミン尿・蛋白尿検査を行うことは、全死亡、CVD発症、腎機能低下の高リスク群を簡便に検出する可能性が高いと思われる。しかし、複数の研究をまとめたメタ解析はなく、アルブミン尿・蛋白尿の検出がその後の介入によってイベント発症の抑制につながったという報告もないことから、エビデンスレベ

ルは弱い。また、研究の多くはアルブミン尿を評価しており、蛋白尿に関するものは少ない。

尿検査はすでにほとんどの健診で行われており、新たな検査の負担はなく、尿を採取することによる受診者への侵襲は小さい。尿中アルブミン定量・尿蛋白定量および試験紙法のいずれの方法でもアルブミン尿・蛋白尿の判定に有用であるが、特に尿試験紙法の場合は、検査の実施とその判定が簡便であり、安価であることから費用対効果にも優れる。よって、メタボ健診においてアルブミン尿・蛋白尿検査を行うことは、エビデンスは弱いものの、腎疾患、CVDの発症予防と早期発見および生命予後の改善につながるという益が、予想される害を大きく上回ると考えられるため、強く推奨する。

参考文献

なし

引用文献

1. Konta T, et al. Clin Exp Nephrol 2013 ; 17 : 805-10.
2. Solbu MD, et al. Atherosclerosis 2009 ; 204 : 503-8.
3. Klausen KP, et al. J Intern Med 2007 ; 262 : 470-8.
4. van der Velde M, et al. Nephrol Dial Transplant 2012 ; 27 : 2275-83.

第2章 生活習慣

CQ 1

CKD患者に禁煙は推奨されるか？

推奨 CKD進行やCVD発症および死亡リスクを抑制するためにCKD患者に禁煙は推奨される **B 1**.

解説

喫煙が悪性腫瘍、CVD発症の危険因子となることはよく知られている。CKD患者においても喫煙が死亡率やCVD発症率、さらにCKD進展に影響を与えることが報告されている。本ガイドライン作成にあたり、禁煙によってそれらのリスクが軽減できるかを評価した。

Ricardoらは21～74歳のCKD患者3,006例を対象に、4年間の観察期間中の全死亡、CVD発症をアウトカムに解析した¹。その結果、「現在喫煙」と比較して「過去喫煙」、「喫煙歴なし」はいずれも有意にリスクが低かった。日本人を対象とした研究としてはNakamuraらによる8つのコホート研究を用いたプール分析の報告がある²。この研究ではeGFR<60の男女を対象とし、全死亡をアウトカムに解析した。その結果、「現在喫煙」は男女いずれにおいてもリスクが高い傾向にあった。「過去喫煙」に関しては性差があり、女性では危険因子となる傾向にあったが男性では「喫煙歴なし」と同等にリスクは低かった。これらの報告を含めて喫煙に関して全死亡、CVD発症をアウトカムとして評価された研究がそれぞれ7¹⁻⁷、4編^{1,3,8,9}抽出された。すべての報告で「現在喫煙」はリスク上昇を認めていた。また一部の報告では「過去喫煙」が「現在喫煙」と比較してリスクが低いことが示されていた^{1,3,4,6}。

一方、喫煙歴とCKD進展について評価した研究は5編抽出され^{1,3,5,10,11}、3編では有意に「現在喫煙」がCKD進展リスクを上昇させていた^{1,10,11}。さらにそれら3編のうち2編では「過去喫煙」についても評価されており、1編では「現在喫煙」と比較して有意にリスクが低く¹、もう1編では「喫煙歴なし」と比較して有意な危険因子とならないことが示されている¹⁰。また、喫煙本数とCKD進展の関連が評価された観察

研究が3編抽出され、いずれも喫煙本数が多いほどリスクを有意に上昇させていた¹⁰⁻¹²。日本人を対象とした検討ではYamaguchiらやYamamotoらが、それぞれ日本人の特発性膜性腎症¹⁰、IgA腎症患者¹¹において喫煙本数が多いほどCKD進展のリスクが上昇することを示している。

以上より「過去喫煙」がそれぞれのアウトカムに対して危険因子にならない、あるいは「現在喫煙」と比較してリスクが低い可能性、また喫煙本数とリスクには量反応関係が存在する可能性が示唆され、CKD患者には禁煙を勧めるべきと考えられる。

ただし、どのタイミングでどれほどの期間禁煙をすればリスク低下につながるかは不明であり、今後さらなる研究が期待される。

また禁煙治療を行う場合、禁煙補助薬のバレニクリンの副作用である嘔気はCKD患者で頻度が高いことが報告されている^a。CCr<30の腎機能障害患者では投与時に減量が必要なため注意が必要である。

参考文献

a. 谷口まり子, 他. 日禁煙会誌2015; 10: 7-12.

引用文献

1. Ricardo AC, et al. Am J Kidney Dis 2015; 65: 412-24.
2. Nakamura K, et al. Kidney Int 2015; 88: 1144-52.
3. Staplin N, et al. Am J Kidney Dis 2016; 68: 371-80.
4. Bansal N, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2015; 10: 363-71.
5. Muntner P, et al. J Am Soc Nephrol 2013; 24: 1159-65.
6. Ricardo AC, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8: 602-9.
7. Landray MJ, et al. Am J Kidney Dis 2010; 56: 1082-94.
8. Chen J, et al. Nephrol Dial Transplant 2016; 31: 1145-51.
9. Muntner P, et al. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 529-38.
10. Yamaguchi M, et al. PLoS One 2014; 9: e100835.
11. Yamamoto R, et al. Am J Kidney Dis 2010; 56: 313-24.
12. Orth SR, et al. Kidney Int 1998; 54: 926-31.

CQ 2

CKD患者の適度な飲酒量はどの程度か？

推奨 CKD患者を対象とした観察研究が少なく、適度な飲酒量についての推奨は困難である **Dなし**.

解説

アルコール摂取量とがん死亡、心疾患死亡、脳血管疾患死亡との関連について、日本国内で行われたコホートデータのプール解析が行われ、男性では飲酒量と各疾患による死亡リスクにJ型やU型の関連がみられ、女性でも全死亡と心疾患死亡でJ型の関連がみられることが報告されている。これらの検討では、男性では1日当たりエタノール換算で46 g、女性では23 gの飲酒量を超えると死亡リスクが高まると考えられ^a、21世紀における国民健康づくり運動（健康日本21）では「節度ある適度な飲酒」として1日20 g程度が提案されている。一方、飲酒量がCKDに及ぼす影響を検討したRCTはなく、CKD患者における飲酒の影響を検討した観察研究も2編のみであり、CKD患者における飲酒量の指標を推奨することはできない。本CQにおいてはこの観察研究について解説する。

日本人12,222人を対象とした観察研究において、CKDは出血性脳血管障害の危険因子であることが報告されている¹。本研究では、飲酒が脳血管障害の発症リスクに及ぼす影響は検討されていないが、CKDに伴う出血性脳血管障害のリスク上昇は、週

0.3合（エタノール6.9 g）以上の飲酒を行う患者においてより顕著であったことが示されている。

IgA腎症患者117例に対する縦断研究²では6年の経過で、中等量のアルコール摂取〔80～280 g/週（男性）、80～190 g/週（女性）〕が腎機能の悪化（20%のGFR低下）のリスク低下に関連していた（OR 0.03〔95%CI 0.003～0.3〕）。ただし本研究は小規模の検討であり、結果は限定的に捉える必要がある。

このように、CKD患者における適度な飲酒量についてのエビデンスは十分ではない。わが国では節度ある適度な飲酒として1日20 g程度が提案されているが、CKD患者に関しては動脈硬化などを合併している頻度が高く、推奨量以下のアルコール摂取においても脳血管障害の発症が増加する可能性がある。

参考文献

- a. Inoue M, et al. J Epidemiol Community Health 2012 ; 66 : 448-56.

引用文献

1. Shimizu Y, et al. Stroke 2011 ; 42 : 2531-7.
2. Kaartinen K, et al. Nephron Clin Pract 2009 ; 112 : c86-93.

CQ 3

CKD患者の睡眠時無呼吸症候群に対する治療は推奨されるか？

推奨 CKD患者の睡眠時無呼吸症候群に対して治療を行うよう提案する **D 2**.

解説

睡眠障害はCKD患者で高頻度に認められ、日常臨床でよくみられるものとして不眠症、レストレスレッグス症候群、睡眠呼吸障害(SDB)があげられる。SDBは睡眠中の換気障害を特徴とした病態の総称であり、SDBに日中の眠気や疲労感などの自覚障害を伴うものを睡眠時無呼吸症候群(SAS)と呼ぶ。SASは閉塞性SAS(OSAS)と中枢性SAS(CSAS)とに分けられる。

OSASは生活習慣病とのかかわりが深く、動脈硬化性疾患の独立した危険因子である^a。また、OSASは高血圧の成因となり、もっとも頻度が高い二次性高血圧の原因の1つである。重篤なOSASはCVDのリスクを高め、心不全の独立した危険因子であり^b、脳卒中の危険因子である可能性がある^c。

CKD患者では、糖尿病の有無にかかわらず高率にSDBを認める^d。非肥満のCKDステージG3、4患者を対象にSDBとGFRの低下速度の関係を検討した報告では、中等症以上のSDB群は、非SDB+軽症SDB群と比べて有意にGFRの低下速度が速かった^e。

CKD患者におけるSDBは非CKD患者に対して症状が出にくいとの報告もあるが、CKD患者において睡眠障害を疑う症状や治療抵抗性の高血圧がある場合などには、積極的にSDBを疑って検査を行うことが推奨される^f。

OSASの代表的な治療には、肥満合併例に対する減量や持続気道陽圧(CPAP)療法がある。高血圧を有する中等度以上のOSAS患者に対してCPAP療法群と酸素投与群の降圧効果を比較した臨床試験で、CPAP療法群のみで降圧効果がみられ^g、重症例を中心にOSASに対してCPAP療法などの適切な治療を行うことが推奨されている^b。

CKD患者におけるSDBの治療に関する報告を検索した結果、CKDに心不全を合併したOSAS患者を

対象にAdaptive servo ventilation+通常療法を行った群は、通常療法のみで治療を行った群と比較して心血管死と入院が有意に少なかったとしたコホート研究¹と、OSASを合併したCKDステージG3~5でCPAP療法を行った患者を対象として、高コンプライアンス群は、低コンプライアンス群と比較して蛋白尿の減少と相関しており、腎機能の低下が緩やかになるとしたコホート研究²のみが検出された。

以上より、報告数は少ないもののSASに対する治療介入が、CKD患者の予後を改善する可能性があり、CKD患者のSASに対して治療を行うよう提案する。近年、OSASに対するCPAP療法は、CVDの一次予防および二次予防に対しては必ずしも有効でないとする報告^{h~i}があり、その適応は慎重に考慮する必要がある。今後さらなるエビデンスの蓄積が期待される。

参考文献

- a. 日本動脈硬化学会編. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版, 2017.
- b. 循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008-2009年度合同研究班報告)
- c. 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会編. 脳卒中治療ガイドライン2015, 協和企画, 2015.
- d. Hwu DW, et al. BMC Nephrol 2017 ; 18 : 313.
- e. Sakaguchi Y, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2013 ; 8 : 1502-7.
- f. Santos RS, et al. Curr Hypertens Rev 2016 ; 12 : 43-7.
- g. Norman D, et al. Hypertension 2006 ; 47 : 840-5.
- h. Barbe F, et al. JAMA 2012 ; 307 : 2161-8.
- i. McEvoy RD, et al. N Engl J Med 2016 ; 375 : 919-31.

引用文献

1. Puckrin R, et al. Int Urol Nephrol 2015 ; 47 : 1839-45.
2. Owada T, et al. J Card Fail 2013 ; 19 : 225-32.

CQ 4

CKD患者にワクチン接種(肺炎球菌ワクチン・インフルエンザワクチン)は推奨されるか？

推奨 CKD患者における肺炎球菌ワクチンおよびインフルエンザワクチン接種の感染予防効果は明らかではないが、ワクチン接種後の抗体価の上昇が認められており、接種するよう提案する **C 2**.

解説

CKD患者は、腎機能低下や免疫抑制療法によって免疫機能が低下しており、感染症のハイリスク群である。感染症を予防するうえで、ワクチンが重要な役割を果たしている。

1. 肺炎球菌ワクチン

現在日本で入手できる肺炎球菌ワクチンは、23価莢膜多糖体肺炎球菌ワクチン(PPSV23)と13価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV13)である **資料1**。CKD患者においてPPSVおよびPCV接種後の抗体価を評価した研究が16編確認された。抗体価陽性化率を報告していた11編¹⁻¹¹の結果に対してメタ解析を行った結果、ワクチン抗原に対する抗体陽性化率は0.85であったが、莢膜多糖型によって大きな差が認められた **資料2**。11編のうち5編^{1,2,5,6,10}においてCKDと非CKDの抗体陽性化率が比較されていた。そのうちもっとも多く多くの研究で評価されていた莢膜多糖型19Fに対する抗体価陽性率は、CKD群で抗体陽性率が若干低い傾向が認められたが、統計学的有意ではなかった **資料3**。CKD患者において肺炎球菌ワクチンによる肺炎、CVD、死亡に対する効果の評価した研究は検索範囲内において確認できなかった。

2. インフルエンザワクチン

CKD患者のインフルエンザワクチン接種後約1ヵ月時点での抗体価を測定した6編¹²⁻¹⁷をメタ解析した結果、4倍以上の抗体価の上昇で定義される抗体陽性化率は0.77であった。非CKDと抗体価陽性率を比較した4編^{12,13,15,16}では、CKDと非CKDの抗体誘導能はほぼ同等であった **資料4**。インフルエンザワクチンが、高齢CKD患者の心疾患^{18,19}および死

亡²⁰を抑制する可能性を示唆するコホート研究が報告されていたが、いずれも研究の質が低く、結果の解釈には注意が必要である。

以上より、肺炎球菌ワクチンおよびインフルエンザワクチンによって抗体価の上昇は認められるが、CKD患者におけるそれぞれのワクチンの疾患予防効果は明らかではない。今後両ワクチンの臨床的有効性を明らかにする必要があると考えられる。

参考文献

なし

引用文献

1. Cosio FG, et al. *Kidney Int* 1981 ; 20 : 254-8.
2. Spika JS, et al. *Pediatrics* 1982 ; 69 : 219-23.
3. Wilkes JC, et al. *Am J Kidney Dis* 1982 ; 2 : 43-6.
4. Tejani A, et al. *Am J Nephrol* 1984 ; 4 : 32-7.
5. Garin EH, et al. *Nephron* 1988 ; 50 : 383-8.
6. Lee HJ, et al. *Vaccine* 1995 ; 13 : 1533-8.
7. Fuchshuber A, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 468-73.
8. Güven AG, et al. *Pediatr Nephrol* 2004 ; 19 : 61-5.
9. Vieira S, et al. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 83-9.
10. Liakou CD, et al. *Vaccine* 2011 ; 29 : 6834-7.
11. Pittet LF, et al. *Vaccine* 2016 ; 34 : 4948-54.
12. Suga T, et al. *Tokai J Exp Clin Med* 1990 ; 15 : 245-51.
13. Furth SL, et al. *Pediatr Nephrol* 1995 ; 9 : 566-8.
14. Brydak LB, et al. *Vaccine* 2000 ; 18 : 3280-6.
15. Quintana LF, et al. *Influenza Other Respir Viruses* 2013 ; 7 : 809-14.
16. Donmez O, et al. *Nephron Clin Pract* 2014 ; 128 : 341-4.
17. Tanaka S, et al. *Vaccine* 2015 ; 33 : 5000-4.
18. Fang YA, et al. *Acta Cardiol Sin* 2016 ; 32 : 290-8.
19. Chen CI, et al. *Medicine* 2016 ; 95 : e2588.
20. Chan TC, et al. *J Am Med Dir Assoc* 2013 ; 14 : 133-6.

第3章 栄養

CQ 1

CKD患者診療に管理栄養士の介入は推奨されるか？

推奨 CKDのステージ進行を抑制するためにCKD患者の療養指導に関する基本知識を有した管理栄養士が介入することを推奨する **C 1**.

解説

従来からCKDの進行を抑制するために、たんぱく質や食塩などの摂取制限が重要とされている。CKD診療ガイドライン2013においてもそういった食事制限の指導が推奨されているが^a、管理栄養士(を含むチーム医療)の介入の重要性については明確に示されてはいなかった。

わが国で行われたRCTであるFROM-J研究では、管理栄養士による定期的な食事指導を行うことなどによって、CKDステージG3の患者においてeGFR低下抑制効果が認められた¹。また、Paes-Barretoら²が行ったRCTでは管理栄養士の介入がたんぱく質摂取量の低下に効果的であったとされていたが、腎機能予後やCVD発症、死亡率などそのほかのアウトカムについては扱われていなかった。

また、コホート研究としてはde Waalら³の報告やBaylissら⁴の報告があり、前者は管理栄養士による介入・指導を受けていたCKD患者はそれを受けていなかったCKD患者と比べて、eGFRの低下が抑制され、透析導入を遅らせることができ、また後者は管理栄養士を含むチーム医療の介入によってCKDステージG3患者のGFR低下を抑制することができたとされていた。さらにSlininら⁵の報告によると、透析導入となったCKD患者のうち、その導入以前に12カ月以上の管理栄養士による介入・指導を受けていた者は全体に占める割合は少なかったものの、透析導入後1年以内の死亡率が低かったとされている。

以上のように、管理栄養士の介入の有無による影響を評価した研究や報告はいくつかあるものの、その数は限られており、対象患者の状況や介入による効果が限定的であった。しかし、管理栄養士が介入することによってネガティブな結果につながったとする報告はなく、またこれまでに報告されているほ

とんどのCKDの食事療法に関する研究において管理栄養士の介入・指導が行われていた。さらに、現状でCKD進行抑制のために推奨されている食事指導を行う際には管理栄養士の介入なしには実施困難であることを考えると、直接的なエビデンスが乏しく指導の回数や間隔などについての明確な基準は設け難いが、複数回にわたっての管理栄養士の介入が推奨されるべきと考えられる。

なお、日常診療では健康食やサプリメントについての質問も予想されるが、CKD患者はカリウムなどの蓄積による害やサルコペニア、フレイルの危険因子を抱えており、一般的に健康に良いといわれる食品が常に有益であるとは限らない。これまで、いわゆる健康食(植物主体の食事、野菜・果物・豆・魚の多い食事、地中海食)⁶、大豆たんぱく質⁷、食物繊維⁸、葉酸⁹などが検討されてきたが、十分なエビデンスがあるとは言い難い。現状では安全性を考慮して、少なくとも腎臓専門医・専門医療機関や管理栄養士の管理がない状態で、特定の食事パターンを行うことやサプリメントを使用することは避けたほうが良いと考えられる。

参考文献

- a. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013. 東京医学社.2013. https://cdn.jsn.or.jp/guideline/pdf/CKD_evidence2013/all.pdf 2018.4.6アクセス

引用文献

1. Yamagata K, et al. PLoS One 2016 ; 11 : e0151422.
2. Paes-Barreto JG, et al. J Ren Nutr 2013 ; 23 : 164-71.
3. de Waal D, et al. J Ren Nutr 2016 ; 26 : 1-9.
4. Bayliss EA, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 704-10.
5. Slinin Y, et al. Am J Kidney Dis 2011 ; 58 : 583-90.
6. Kelly JT, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2017 ; 12 : 272-9.
7. Jing Z, et al. Clin Nutr 2016 ; 35 : 117-24.
8. Chiavaroli L, et al. Eur J Clin Nutr 2015 ; 69 : 761-8.
9. Qin X, et al. Atherosclerosis 2012 ; 222 : 307-13.

CQ 2

CKDの進行を抑制するためにたんぱく質摂取量を制限することは推奨されるか？

推奨 CKDの進行を抑制するためにたんぱく質摂取量を制限することを推奨する。ただし、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、腎臓専門医と管理栄養士を含む医療チームの管理の下で行うことが望ましい **B 1**。

解説

過剰なたんぱく質摂取は糸球体過剰ろ過を促進し腎機能に影響を与える。また、腎機能低下時にはたんぱく質の代謝産物が尿毒症物質として蓄積する。これまでに、たんぱく質摂取制限による腎保護効果を期待して多くのRCT^{1~10}、メタ解析^{11~14}が行われてきており、それらを踏まえてCKD診療ガイドライン2013においても、画一的な指導は不適切であるが、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、たんぱく質摂取制限を指導することを推奨している^a。その目安としては、「慢性腎臓病に対する食事療法基準2014年版」において**CKDステージ別のたんぱく質摂取量の基準(ステージG3a: 0.8~1.0 g/kg標準体重/日, G3b以降: 0.6~0.8 g/kg標準体重/日)**が示されている^b。しかし、CKD診療ガイドライン2013以降において、CKD進行抑制をアウトカムとしたたんぱく質摂取制限に関する臨床研究は、ケト酸アナログを用いたRCT¹⁵とメタ解析^cがあるのみであった。国内ではケト酸アナログは発売されておらず、その結果をそのままわが国の臨床には適用できない。

これまでにたんぱく質摂取制限によるCKDへの影響を検討したメタ解析が2編、報告されていた。Nezuらのメタ解析では、2012年10月までに発表された13のRCTにおける779例のDKD症例の解析から、コントロール群に比べてたんぱく質摂取制限群では、研究終了時において蛋白尿の減少は認められないものの、18カ月後(中央値)のGFRが5.82高いという結果であった。この結果はDKDの病期によらず同じ傾向であり、また、たんぱく質摂取制限が適正に行われたときにおいてのみGFRの低下抑制効果が得られていた¹⁶。Rughooputhらのメタ解析では

2014年9月までに発表された15のRCTにおける1,965例の解析から、コントロール群に比べてたんぱく質摂取制限群では年間GFRの低下を0.95に抑制したという結果であった。DM非合併CKDおよび1型DM患者における年間GFRの低下は1.50に抑制されていた¹⁷。

以上よりCKD患者に対するたんぱく質摂取制限は、特にDM非合併CKDや1型DM患者のGFR低下抑制に対して有効で、2型DM患者でも有効な可能性がある。

ただし、これらのエビデンスの多くは、腎臓専門医ならびに管理栄養士の指導の下に、指導内容の遵守率が良い状態での結果、もしくは適格基準が厳しいデザインで有効性が示されたものであり、CKD診療一般にそのまま当てはめることは難しい可能性がある。

また、以前から高齢者では、たんぱく質摂取制限に伴う低栄養の懸念から、一定のたんぱく質摂取を確保すべきとの見解がある。たんぱく質摂取制限によってCVD発症、感染症、サルコペニア、フレイルを増減させたことを直接示した研究はなかったが、高齢者を中心に過度なたんぱく質摂取制限はQOLや生命予後悪化につながる可能性もあり、その実施においては腎臓専門医と管理栄養士を含む医療チームの管理の下で行われることが望ましいと考えられる。

参考文献

- a. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013. 東京医学社, 2013. https://cdn.jsn.or.jp/guideline/pdf/CKD_evidence2013/all.pdf 2018.4.6アクセス
- b. 日本腎臓学会編. 慢性腎臓病に対する食事療法基準2014年版. 東京医学社, 2014. <https://cdn.jsn.or.jp/>

guideline/pdf/CKD-Dietaryrecommendations2014.pdf
2018.4.6 アクセス

- c. Jiang Z, et al. *Int Urol Nephrol* 2016 ; 48 : 409-18.

引用文献

1. Ihle BU, et al. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 1773-7.
2. Brouhard BH, et al. *Am J Med* 1990 ; 89 : 427-31.
3. Zeller K, et al. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 78-84.
4. Williams PS, et al. *Q J Med* 1991 ; 81 : 837-55.
5. Klahr S, et al. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 877-84.
6. Hansen HP, et al. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 220-8.
7. Pijls LT, et al. *Eur J Clin Nutr* 2002 ; 56 : 1200-7.
8. Meloni C, et al. *J Ren Nutr* 2004 ; 14 : 208-13.
9. Koya D, et al. *Diabetologia* 2009 ; 52 : 2037-45.
10. Cianciaruso B, et al. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 1052-61.
11. Kasiske BL, et al. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 31 : 954-61.
12. Pan Y, et al. *Am J Clin Nutr* 2008 ; 88 : 660-6.
13. Fouque D, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 : CD001892.
14. Robertson L, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 : CD002181.
15. Garneata L, et al. *J Am Soc Nephrol* 2016 ; 27 : 2164-76.
16. Nezu U, et al. *BMJ Open* 2013 ; 3 : e002934.
17. Rughooputh MS, et al. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0145505.

CQ 3

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

推奨 総死亡、CVDの発症を抑制するためにCKD患者の血清K値を管理するよう提案する。具体的な管理目標としては、血清K値4.0 mEq/L以上、5.5 mEq/L未満でリスクが低下する

C 2.

解説

これまでに血清K値を群分けの基準としたコホート研究で、前向き研究のものが2報、後ろ向き研究のものが5報、報告されている。いずれの報告でも、血清K値は総死亡、CVDに対してはU型の関係となっていた。

Korgaonkarら¹は、高K血症($K \geq 5.5$ mEq/L)が総死亡とCVD発症の複合エンドポイントにおいて、有意な危険因子であったと報告している。米国退役軍人のコホート研究では、eGFR 60未満の群における高K血症発症1日以内の死亡リスクが、血清K値5.5 mEq/L以上、6.0 mEq/L未満において有意に高かった²。Nakhoulら³は電子医療記録(EHR)を用いた検討において、死亡やCVD発症直近の血清K値が5.5 mEq/L以上の群では、4.0 mEq/L以上、4.9 mEq/L以下の群と比較して死亡のHRが1.65と大幅に上昇すると報告している。また、Luoら⁴のEHRを用いた検討でも、血清K値が5.5 mEq/L以上、5.9 mEq/L未満の群は、4.5 mEq/L以上、4.9 mEq/L以下の群と比較して総死亡のHRが1.60と大幅に上昇すると報告している。

前述のKorgaonkarらの報告では、血清K値4.0 mEq/L未満は総死亡の有意な危険因子であることが示されている。また、The Digitalis Investigation Group試験のサブ解析においても、血清K値が4.0 mEq/L以下の群では、4.0 mEq/Lより大きく、かつ5.5 mEq/L未満の群と比べて、総死亡、心血管死、心不全のいずれのリスクも有意に高かった⁵。さらに前述のNakhoulらや、Luoらの報告でも血清K値4.0 mEq/L未満の群で総死亡のリスクが有意に高くなると報告されている^{3,4}。

血清K値とESKDへの進展に関しては、関連があ

るとい報告とないという報告があり、一定の見解が得られなかった^{1,3,6,7}。

いずれのアウトカムも観察研究から得られた結果であり、血清K値を管理することによる予後への影響を直接的に示すものではない。しかし海外でのデータではあるが、K値が4.0 mEq/L未満および5.5 mEq/L以上において、総死亡のリスクが大幅に上昇したとする複数の報告があるため、本ガイドラインではK値4.0 mEq/L以上、5.5 mEq/L未満を推奨する。CKDにおける血清K値の管理としては、血清K値が高い場合はRA系阻害薬の調整や代謝性アシドーシスの補正、食事指導やK吸着薬の処方などにより、5.5 mEq/L未満に管理することを推奨する。また、4.0 mEq/L未満の血清K値を認めた場合は、原因として薬剤以外にも過剰なK制限や摂取不良がないか、尿管管疾患や内分泌疾患の可能性がないか検索したうえで、対策を講じることを推奨する。血清K値が高い場合、低い場合ともコントロール困難な場合には、腎臓専門医・専門医療機関への紹介を検討する。

参考文献

なし

引用文献

1. Korgaonkar S, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 5 : 762-9.
2. Einhorn LM, et al. Arch Intern Med 2009 ; 169 : 1156-62.
3. Nakhoul GN, et al. Am J Nephrol 2015 ; 41 : 456-63.
4. Luo J, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2016 ; 11 : 90-100.
5. Bowling CB, et al. Circ Heart Fail 2010 ; 3 : 253-60.
6. Hayes J, et al. Nephron Clin Pract 2012 ; 120 : c8-16.
7. Wang HH, et al. PLoS One 2013 ; 8 : e67140.

CQ 4

CKD患者の予後改善のために食塩摂取量を3~6 g/日に制限することは推奨されるか？

推奨 CKD患者において高血圧・尿蛋白の抑制とCVDの予防のため、6 g/日未満の食塩摂取制限を推奨する。ただし、過度の減塩は害となる可能性があるため、3 gを目安として個々の症例に応じて下限を設定する **C 1**。

解説

文献検索の結果、食塩摂取量と血圧との関連を示したRCTが5編^{1~5}、観察研究が5編^{6~10}、尿蛋白量との関連を示したRCTが6編^{1,3~5,11,12}、観察研究が3編^{8,10,13}検出された。これらの結果において、食塩摂取量と血圧・尿蛋白にはほぼ一貫して正の関連がみられた。CVDイベントをアウトカムとした研究は観察研究2編^{14,15}と少ないが、摂取量が少ないほどリスクも小さい傾向にあった。腎アウトカムに関しては、ESKDを含む観察研究が6編^{14,16~20}、eGFR(またはCCr)をアウトカムとしたRCTが2編^{1,21}、観察研究が1編²²検出されたが、結果に一貫性がなかった。

食塩摂取量の減少が血圧低下に関連することは過去の研究より明らかであり、CKD患者においてもその効果が証明されている。また、CKD進行の危険因子である尿蛋白量を減らす効果もある。減塩が結果としてESKD、CVD、全死亡のリスク低減に有益である可能性はあるが、これまでに報告された観察研究において結果は一貫していない。この最大の理由は食塩摂取量に交絡する栄養摂取の影響を排除できないことであろう。本CQにおいては血圧・尿蛋白に対する影響を考慮して1日6 g未満を推奨したが、高齢者では減塩によって摂食量全体が低下し、低栄養を招く可能性がある。制限というよりも、過度な食塩摂取量を適正化するという観念に基づき、対象に応じて無理のない目標を定めるべきである。

また、下限に関して食塩3 g未満の摂取に言及した新たな研究はない。これまでの研究より、食塩制限の血圧・尿蛋白に対する効果は直線的であることが示唆されているが、CKD患者では減塩によりGFRが急激に低下する症例もあることから、過度の減塩は危険であるという認識は必要である。また、3 g未

満という食塩摂取量を目標とすることにはさらに大きな低栄養の懸念があるため、行わないほうが安全である。

食塩摂取量の測定を正確に行うためには、24時間蓄尿を推奨する。蓄尿が難しい場合にはそれぞれ誤差があるためにスポット尿や食事摂取調査による推定を併用することを推奨する。スポット尿で代用する場合、CKD患者での妥当性が確認されているTanakaの式^{*}(早朝尿)を用いる^{a,23}。食事摂取調査による食塩摂取量の推定はほかの栄養素に比べて難しく、誤差を生じることがある^b。

※1日尿中Na(mEq/日)

$$= 21.98 \times \{ \text{尿中Na(mEq/L)} \div \text{尿中Cr(mg/dL)} \div 10 \times (-2.04 \times \text{年齢} + 14.89 \times \text{体重(kg)} + 16.14 \times \text{身長(cm)} - 2,244.45) \}^{0.392}$$

参考文献

- a. Tanaka T, et al. J Hum Hypertension 2002; 16: 97-103.
- b. De Keyzer W, et al. Br J Nutr 2015; 113: 488-97.

引用文献

1. Campbell KL, et al. BMC Nephrol 2014; 15: 57.
2. de Brito-Ashurst I, et al. Heart 2013; 99: 1256-60.
3. Kwakernaak AJ, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2: 385-95.
4. McMahon EJ, et al. J Am Soc Nephrol 2013; 24: 2096-103.
5. Meuleman Y, et al. Am J Kidney Dis 2017; 69: 576-86.
6. Koo HS, et al. J Korean Med Sci 2014; 29 Suppl 2: S117-22.
7. Nerbass FB, et al. Eur J Clin Nutr 2015; 69: 786-90.
8. Nerbass FB, et al. Br J Nutr 2015; 114: 936-42.
9. Tyson CC, et al. Clin Kidney J 2016; 9: 592-8.
10. Yu W, et al. Int Urol Nephrol 2012; 44: 549-56.

11. D'Elia L, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2015 ; 10 : 1542-52.
12. Hwang JH, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2014 ; 9 : 2059-69.
13. Weir MR, et al. Am J Nephrol 2012 ; 36 : 397-404.
14. Lambers Heerspink HJ, et al. Kidney Int 2012 ; 82 : 330-7.
15. Mills KT, et al. JAMA 2016 ; 315 : 2200-10.
16. Fan L, et al. Kidney Int 2014 ; 86 : 582-8.
17. He J, et al. J Am Soc Nephrol 2016 ; 27 : 1202-12.
18. Mazarova A, et al. BMC Nephrol 2016 ; 17 : 123.
19. McQuarrie EP, et al. Hypertension 2014 ; 64 : 111-7.
20. Vegter S, et al. J Am Soc Nephrol 2012 ; 23 : 165-73.
21. de Vries LV, et al. Am J Kidney Dis 2016 ; 67 : 936-44.
22. Kanauchi N, et al. Clin Exp Nephrol 2015 ; 19 : 1120-6.
23. Imai E, et al. Clin Exp Nephrol 2011 ; 15 : 861-7.

CQ 5

CKD患者の代謝性アシドーシスに対する介入は腎不全進行抑制のために推奨されるか？

推奨 炭酸水素Naなどによる代謝性アシドーシスへの介入は腎機能低下を抑制するために推奨する。具体的には、 HCO_3^- 濃度が21 mmol/Lを下回った時点で介入を検討する **B 1**。

解説

文献検索の結果、CKD患者において HCO_3^- 濃度もしくは内因性酸産生量(NEAP)とGFR低下速度、腎アウトカム(ESKDまたはGFR低下)の関連を示したメタ解析が1編¹、RCTが2編^{2,3}、観察研究が8編⁴⁻¹¹検出された。また、アルブミン尿との関連を示すRCTが3編^{2,3,12}、観察研究が1編¹³検出された。

HCO_3^- 濃度低値もしくはNEAP高値はメタ解析を含む9報において腎アウトカム増加と関連していた。また、 HCO_3^- 低値はアルブミン尿高値と関連していた。

すなわち今回のSRにおいて、 HCO_3^- 濃度低値は一貫して腎機能予後の悪化と関連していた。このことから、代謝性アシドーシスは治療すべきと考えられるが、本ガイドラインでは、今回採用した観察研究で21 mmol/L未満はすべて HCO_3^- 濃度低値群に含まれており、GorayaらのCKDステージG3、4期を対象としたRCTでも TCO_2 22 mM(HCO_3^- 換算で約21 mmol/L)を選択基準としていたことから^{2,3}、21 mmol/L未満を治療開始基準とする。

具体的には、**CKDステージG4期から血液検査に静脈血ガス分析を加え、21 mmol/Lを下回れば重炭酸Na(重曹)1日当たり1.5 g(約18 mmol)から治療を開始することを提案する。**

治療目標値の上限については、さらに情報が少ない。 HCO_3^- 26 mmol/Lを超えらうと心不全や死亡リスク上昇と関連したという観察研究はあるが⁶、有効循環血漿量減少によるアルドステロン分泌亢進を介した HCO_3^- 再吸収亢進や利尿薬の使用を反映している可能性もあり、アルカローシスが原因かどうかは不明である。しかし、アルカローシスはカリウムやCaなどの電解質バランスに悪影響を及ぼす可能性があるため、基準値の24 mmol/L前後を目標とするのが妥当と考えられる。

なお、論文への明記がないものもあるが、これらの結果は静脈血ガス分析を基にしたと思われる。急性期のデータではあるが、動脈血ガス分析の結果では HCO_3^- 濃度が平均1.41 mmol/L低いという報告があるため、動脈血を用いる場合は結果の解釈に注意が必要である^a。

治療方法として、重炭酸Na(重曹)などによる薬物療法が一般的だが、上記のRCT^{2,3}では野菜・果物による非薬物療法でも重大な合併症なく同等の効果が得られたと報告されている。しかし、野菜・果物はカリウムが豊富な食品でもあり、これらの研究では高K血症のハイリスク患者は研究対象から省かれている。近年、RA系阻害薬投与やDKD患者の割合が高く、高K血症のハイリスク患者が多い背景を考えると、代謝性アシドーシスの治療を目的として野菜・果物摂取を推奨することはできない。

参考文献

a. Kelly AM. Emerg Med Australas 2010 ; 22 : 493-8.

引用文献

1. Susantitaphong P, et al. Am J Nephrol 2012 ; 35 : 540-7.
2. Goraya N, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2013 ; 8 : 371-81.
3. Goraya N, et al. Kidney Int 2014 ; 86 : 1031-8.
4. Banerjee T, et al. J Am Soc Nephrol 2015 ; 26 : 1693-700.
5. Dobre M, et al. Am J Kidney Dis 2013 ; 62 : 670-8.
6. Dobre M, et al. J Am Heart Assoc 2015 ; 4 : e001599.
7. Kanda E, et al. Am J Nephrol 2014 ; 39 : 145-52.
8. Kanda E, et al. BMC Nephrol 2013 ; 14 : 4.
9. Schutte E, et al. Am J Kidney Dis 2015 ; 66 : 450-8.
10. Scialla JJ, et al. Kidney Int 2012 ; 82 : 106-12.
11. Scialla JJ, et al. Kidney Int 2017 ; 91 : 204-15.
12. Goraya N, et al. Kidney Int 2012 ; 81 : 86-93.
13. Lee YJ, et al. Clin Nephrol 2014 ; 81 : 405-10.

CQ 1

高血圧患者において血圧管理はCKDの発症を抑制するか？

推奨 高血圧はCKD発症の危険因子である。高血圧患者における血圧管理はCKD発症を抑制するため、行うよう推奨する。夜間・早朝の血圧上昇の抑制など、血圧の日内変動も考慮した管理はより有用である可能性がある **C 1**。

解説

高血圧が新規のCKD発症の頻度やリスクの上昇と関連することを示すRCTは限定的だが、縦断的な観察研究により関連性を支持するエビデンスは多く存在する。その中には数万人規模にのぼる地域住民や受診者を対象とした前向きコホート研究が含まれる^{1~10}。血圧レベルについては、正常高値ですでにCKD発症との関連が認められ、平均6.5年の観察期間で正常血圧(120/80 mmHg未満)に対するprehypertension(120~139/80~89 mmHg)、I度高血圧(140~159/90~99 mmHg)、II度高血圧(160/100 mmHg以上)のHRは1.49, 1.83, 2.55と報告されている³。RCTとしては、高血圧合併2型糖尿病患者(エントリー症例の一部に既存のCKDを含む)を対象としたUKPDS 38研究では、「通常」降圧群(180/105 mmHg未満目標)に比べ「厳格」降圧群(150/85 mmHg未満目標)では、6年後の腎機能で差がなかったもののアルブミン尿(50 mg/L以上)陽性率が有意に少なかった¹¹。これらの研究間で評価項目のCKDの定義は統一されておらず、蛋白尿の有無にかかわらずeGFR<60のみをCKDとしているものも含まれている点は注意すべきである。

早期にCKD発症リスクを発見できれば、その進行抑制も期待できる。そのため診察室血圧だけでなく家庭血圧や自由行動下血圧測定(ABPM)による高血圧の診断が有用であると考えられ、実際にCKD発症との関連を報告した複数の研究がある。検診受診者を対象とした横断研究において、家庭血圧のみが高値を示す仮面高血圧者と持続性高血圧者のCKD(CCr<60 mL/分かつ尿蛋白陽性)発症のORは2.56と3.60であり、いずれも持続性正常血圧者に比べて有意にリスクが上昇していた¹²。ABPMによる評価

では、検診受診者の検討で夜間血圧の1SD上昇によるCKD発症のHRは1.21で有意であり、日中血圧も因子として加えた解析では夜間血圧が強い独立した予測因子であった¹³。同様に診察時血圧、ABPM血圧(昼間覚醒時、夜間睡眠時、24時間)の中では夜間睡眠時血圧がCKD発症のもっとも強い予測因子であると報告されている¹⁴。また夜間の血圧低下が少ないこと(non dipperタイプ)がCKD発症に関連すると報告されている¹⁵。特に睡眠から早朝覚醒に至る血圧上昇(モーニングサージ)がCKD発症リスクに強く関連するとの報告もある¹⁶。ABPM以外でも、通常の上腕血圧よりも精度が高いと考えられる中心血圧測定に基づく高血圧は、より強くCKD発症を予測すると報告されている¹⁷。

現時点ではCKD発症と血圧レベルの関連を、特に主要な評価項目として検討した介入試験の成績は知られておらず、エビデンスに基づいた具体的な降圧目標値の推奨は困難である。したがって高血圧治療ガイドライン2014^aで推奨されている、臓器障害を伴わない場合の一般的な降圧目標値を参考に血圧管理を行うことが推奨される。

参考文献

- a. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編。高血圧治療ガイドライン2014。ライフサイエンス出版。2014。http://www.jpnsn.jp/data/jsh2014/jsh2014v1_1.pdf 2018.4.6アクセス

引用文献

1. Yamagata K, et al. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 159-66.
2. Hanratty R, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2605-11.
3. Kanno A, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 3218-23.

4. Tohidi M, et al. PLoS One 2012 ; 7 : e45304.
5. Yano Y, et al. J Hypertens 2014 ; 32 : 2371-7.
6. Hirayama A, et al. Am J Hypertens 2015 ; 28 : 1150-67.
7. Lohr JW, et al. J Am Soc Hypertens 2015 ; 9 : 29-37.
8. Salinero-Fort MA, et al. PLoS One 2015 ; 10 : e0122030.
9. Inker LA, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2015 ; 10 : 1575-84.
10. Xue H, et al. PLoS One 2015 ; 10 : e0144438.
11. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ 1998 ; 317 : 703-13.
12. Terawaki H, et al. Hypertens Res 2008 ; 31 : 2129-35.
13. Kanno A, et al. J Hypertens 2013 ; 31 : 2410-7.
14. Hermida RC, et al. J Am Soc Nephrol 2017 ; 28 : 2802-11.
15. McMullan CJ, et al. J Hypertens 2015 ; 33 : 1939-46.
16. Turak O, et al. J Clin Hypertens 2016 ; 18 : 444-8.
17. Fan F, et al. Hypertension 2016 ; 67 : 1166-72.

CQ 2

高血圧を伴うCKD患者に130/80 mmHg未満への降圧療法は推奨されるか？

推奨 CVD発症抑制, ESKD進展抑制の観点から, 降圧目標を検討した.

〈CKDステージG1, 2〉

DM合併: 130/80 mmHg未満を推奨する **B 1**.

DM非合併: 蛋白尿A1区分は140/90 mmHg未満を **A 1**, A2, 3区分は130/80 mmHg未満を推奨する **C 1**.

〈CKDステージG3~5〉

DM合併: 130/80 mmHg未満を提案する **C 2**.

DM非合併: 蛋白尿A1区分は140/90 mmHg未満を **C 2**, A2, 3区分は130/80 mmHg未満を提案する **C 2**.

ただし, DM合併の有無およびCKDステージにかかわらず, 収縮期血圧110 mmHg未満へ降圧しないよう提案する **C 2**.

解説

1. CKDステージG1, 2のDM合併CKD

降圧目標として130/80 mmHg未満を支持するRCTは2編^{1,2}, メタ解析は3編^{3~5}あるが, いずれも冠動脈疾患やESKDの抑制効果は明らかにならず, 脳血管障害の発症抑制効果が認められたのみである. わが国のRCTのサブ解析⁶や観察研究⁷からは, 130/80 mmHg未満で脳血管障害を含めたCVDの発症が少ないことが報告されている. 脳血管障害が抑制されても, ほかのCVDイベントや腎イベントのリスクが上昇することも示されており^{1,2}, 低血圧やめまい, 血清Cr値の変化などに注意して降圧管理を行うことが重要である. ACCORD試験¹では, 対照群(目標収縮期血圧<140 mmHg)と比較し, 積極的降圧群(<120 mmHg)で脳血管障害およびアルブミン尿が有意に減少した一方で, 腎機能低下も認められた. ほかのRCT^{8,9}でも, 積極的降圧群と対照群とでCCrの推移に有意差はみられなかった. わが国のJ-DOIT3試験²により, 血糖, 血圧, 脂質を厳格にコントロールした強化治療群(到達血圧123/71 mmHg)で, 対照群(到達血圧129/74 mmHg)と比べ, 脳血管障害および糖尿病性腎症の進展が抑制されることが示された. HOT試験¹⁰におけるDM合併例での解析では, 目標拡張期血圧<90 mmHgに割り当

てられた群に比べ, <80 mmHgに割り当てられた群でCVD, 心血管死が有意に抑制されたが, 到達拡張期血圧は各々85.2 mmHg, 81.1 mmHgであったことは留意する必要がある. 13編のRCTを対象としたメタ解析³では, 収縮期血圧<130 mmHgで脳血管障害が減少することが明らかになったが, 有害事象が増大することも示された. さらに, 米国の後ろ向きコホート研究¹¹では, ESKDへの進展リスクが収縮期血圧<130 mmHgの群で低値ではあるものの, <110 mmHgの群では高値であった.

以上から, 130/80 mmHg未満への降圧による冠動脈疾患やESKD進展抑制については明らかでないものの, わが国は欧米と異なり脳血管障害が多く, DMは脳血管障害の危険因子であることを考慮し, CKDステージG1, 2のDM合併CKDでは, 130/80 mmHg未満への降圧を推奨し, 収縮期血圧110 mmHg未満へ降圧しないよう提案する.

2. CKDステージG1, 2のDM非合併CKD

降圧目標として130/80 mmHg未満を支持するRCTは2編^{12,13}, メタ解析は1編¹⁴ある. ラクナ梗塞既往症例を対象としたSPS3試験¹²により, 対照群(到達収縮期血圧138 mmHg)と比較し, 積極的降圧群(127 mmHg)で脳出血が少ないことが明らかに

なった。SPRINT試験¹³では、自動診察室血圧測定の特異性を考慮する必要があるものの、対照群(到達収縮期血圧136.2 mmHg)と比べ、積極的降圧群(121.4 mmHg)でCVDや全死亡の低下が確認された。しかし、ESKD進展抑制は示されず、むしろ厳格な降圧管理によるAKIの増加が認められた。わが国の特定健診データを使用した141,514例の観察研究¹⁵では、蛋白尿陽性症例では収縮期血圧 ≥ 134 mmHg、蛋白尿陰性症例では ≥ 141 mmHgで有意にCKDステージG3以上へ進展することが示された。AASK試験¹⁶およびその長期コホート研究¹⁷では、CKDステージG3相当が対象の報告ではあるが、尿蛋白Cr比 >0.22 g/gCrならば、厳格降圧群で複合腎アウトカム(血清Cr値2倍化、ESKD、死亡)が有意に低下した。また、メタ解析¹⁸でも蛋白尿を有する群で積極的降圧により腎イベントを抑制できることが示唆された。

以上から、CKDステージG1、2のDM非合併CKDでは、蛋白尿A1区分の症例は140/90 mmHg未満、A2、3区分の症例は、130/80 mmHg未満を推奨する。

3. CKDステージG3~5のDM合併CKD

降圧目標として130/80 mmHg未満を支持するRCTやメタ解析はないが、RCTのサブ解析やコホート研究においてはCVDおよびESKD抑制効果がみられた。わが国のRCTであるORIENT試験のpost hoc解析¹⁹では、収縮期血圧 ≤ 130 mmHgの群と比べ、 ≥ 131 mmHgの群では腎イベントが増加することが示された。CRIC研究のうち、DM合併例が61.4%を占めるCKDステージG4、5が対象のコホート研究では、120/80 mmHg未満で有意にCVDが抑制され²⁰、DM合併例が48.4%を占める、平均eGFR 45.0の症例を対象としたコホート研究においては、DMの有無にかかわらず、収縮期血圧 ≥ 130 mmHgの群でESKDおよびeGFR 50%低下からなる腎アウトカムが増加した²¹。一方、Jカーブ現象については、IDNT試験のサブ解析²²では、収縮期血圧121 mmHgまでの降圧でCVD抑制効果を認めたが、さらなる降圧ではCVDがむしろ増大し、台湾の前向きコホート研究²³では、DM合併例において、収縮期血圧111~

120 mmHgと比較し、96~110 mmHgでCVDおよびESKDの有意な増加が認められた。

以上から、エビデンスレベルは乏しいものの、CKDステージG3~5のDM合併CKDでも、130/80 mmHg未満への降圧を提案し、収縮期血圧110 mmHg未満へは降圧しないよう提案する。

4. CKDステージG3~5のDM非合併CKD

降圧目標として130/80 mmHg未満を支持するRCTは2編^{16,24}、メタ解析は1編¹⁸あり、いずれも蛋白尿を伴う症例でESKD抑制効果が示された一方、CVD抑制効果は明らかになっていない。RCTの追加解析、コホート研究により、積極的降圧によるCVDおよびESKD抑制効果が報告されている。前述のように、AASK試験¹⁶およびその長期コホート研究¹⁷では、尿蛋白Cr比 >0.22 g/gCrの群で、積極的降圧により複合腎アウトカム(血清Cr値2倍化、ESKD、死亡)の有意な低下が確認された。MDRD試験²⁴およびそのサブ解析²⁵や長期コホート研究²⁶から、蛋白尿が1 g/日以上以上の症例では、平均血圧 ≤ 107 mmHg(140/90 mmHg相当)よりも、 ≤ 92 mmHg(125/75 mmHg相当)でGFR低下速度が抑制され、ESKDへの進展が抑制された。また、メタ解析¹⁸でも蛋白尿を有する群で積極的降圧により腎イベントを抑制できることが示唆された。CKDにおける積極的脂質低下療法の有効性を検討したSHARP試験の追加解析²⁷では、CVDの既往がない症例では、収縮期血圧 < 130 mmHgでCVDが抑制されることが示された。SPRINT試験のCKD症例における追加解析²⁸では、収縮期血圧 < 120 mmHgを目指した厳格降圧療法(到達血圧123.3/66.9 mmHg)が有意に全死亡を抑制し、また心血管死も抑制する傾向がみられた。これらの追加解析により、CVDリスクが軽中等度の進行CKD患者ならば、積極的降圧によるCVD発症抑制効果を期待できることが示唆される。わが国の多施設前向きコホート研究であるCKD-JAC研究²⁹では、収縮期血圧 ≥ 140 mmHgの群と比べ、 < 140 mmHgの群で、RRT開始またはeGFR 50%低下からなる腎アウトカムが有意に抑制された。下限値については、わが国の前向きコホート研究であるGON-

表1 CKD患者への降圧療法

		75歳未満	75歳以上
糖尿病(-)	蛋白尿(-)	140/90 mmHg 未満	150/90 mmHg 未満
	蛋白尿(+)	130/80 mmHg 未満	150/90 mmHg 未満
糖尿病(+)		130/80 mmHg 未満	150/90 mmHg 未満

- ・75歳未満では、CKDステージを問わず、糖尿病および蛋白尿の有無により降圧基準を定めた。
- ・蛋白尿については、軽度尿蛋白(0.15 g/gCr)以上を「蛋白尿あり」と判定する。
- ・75歳以上では、起立性低血圧やAKIなどの有害事象がなければ、140/90 mmHg 未満への降圧を目指す。

RYO研究³⁰では110/70 mmHg 未満で脳血管障害を含むCVDやRRT導入前の死亡が増加した。

以上より、蛋白尿A1区分では140/90 mmHg 未満を、蛋白尿A2、3区分では130/80 mmHg 未満を降圧目標として提案する。下限値についてのエビデンスは極めて少ないが、収縮期血圧110 mmHg 未満へは降圧しないよう提案する。

CQ2の推奨を表1にまとめておく。

参考文献

なし

引用文献

1. ACCORD Study Group. N Engl J Med 2010 ; 362 : 1575-85.
2. Ueki K, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017 ; 12 : 951-64.
3. Bangalore S, et al. Circulation 2011 ; 123 : 2799-810.
4. Emdin CA, et al. JAMA 2015 ; 313 : 603-15.
5. McBrien K, et al. Arch Intern Med 2012 ; 172 : 1296-303.
6. Ogihara T, et al. Hypertens Res 2009 ; 32 : 248-54.
7. Kawamori R, et al. Diabetes Res Clin Pract 2009 ; 83 : 241-8.
8. Schrier RW, et al. Kidney Int 2002 ; 61 : 1086-97.
9. Estacio RO, et al. Am J Hypertens 2006 ; 12 : 1241-8.
10. Hansson L, et al. Lancet 1998 ; 351 : 1755-62.
11. Sim JJ, et al. J Am Coll Cardiol 2014 ; 64 : 588-97.
12. SPS3 Study Group. Lancet 2013 ; 382 : 507-15.
13. SPRINT Research Group. N Engl J Med 2015 ; 373 : 2103-16.
14. Thomopoulos C, et al. J Hypertens 2017 ; 35 : 922-44.
15. Hirayama A, et al. Am J Hypertens 2015 ; 28 : 1150-6.
16. Wright JT Jr, et al. JAMA 2002 ; 288 : 2421-31.
17. Appel LJ, et al. N Engl J Med 2010 ; 363 : 918-29.
18. Lv J, et al. CMAJ 2013 ; 185 : 949-57.
19. Imai E, et al. Nephrol Dial Transplant 2016 ; 31 : 447-54.
20. Bansal N, et al. Kidney Int 2016 ; 90 : 1348-56.
21. Anderson AH, et al. Ann Intern Med 2015 ; 162 : 258-65.
22. Berl T, et al. J Am Soc Nephrol 2005 ; 16 : 2170-9.
23. Chiang HP, et al. Am J Hypertens 2014 ; 27 : 1396-407.
24. Klahr S, et al. N Engl J Med 1994 ; 330 : 877-84.
25. Peterson JC, et al. Ann Intern Med 1995 ; 123 : 754-62.
26. Sarnak MJ, et al. Ann Intern Med 2005 ; 142 : 342-51.
27. Herrington W, et al. Hypertension 2017 ; 69 : 314-22.
28. Cheung AK, et al. J Am Soc Nephrol 2017 ; 28 : 2812-23.
29. Inaguma D, et al. Clin Exp Nephrol 2017 ; 21 : 446-56.
30. Yamamoto T, et al. Clin Exp Nephrol 2015 ; 19 : 878-86.

CQ 3

高血圧を伴う75歳以上の高齢CKD患者に150/90 mmHg未満への降圧療法は推奨されるか？

推奨 CVD発症抑制, ESKD進展抑制の観点から, 降圧目標を検討した。
〈CKDステージG1, 2〉

150/90 mmHg未満に血圧を維持することを推奨する **C 1**.

起立性低血圧などの有害事象がなく, 忍容性があると判断されれば, 140/90 mmHg未満に血圧を維持することを推奨する **C 1**.

〈CKDステージG3~5〉

CKDステージG1, 2と同様の降圧目標とするよう提案する **C 2**.

収縮期血圧110 mmHg未満への降圧による有益性は示されておらず, すべてのCKDステージにおいて収縮期血圧110 mmHg未満へは降圧しないよう提案する **C 2**.

解説

1. CKDステージG1, 2のCKD

降圧目標として150/90 mmHg未満を支持するRCTは2編^{1,2}ある一方で, メタ解析では実証されていない。しかし, メタ解析^{3,4}により, 80歳以上の症例に対する降圧療法が脳血管障害を含めたCVD, 心不全を有意に減少させることが示されており, 高齢者における降圧療法には十分意義がある。eGFR<60の症例を41.8%, eGFR<45の症例を10.7%含み, また約40%が中国人からなるHYVET試験¹により, 150/80 mmHg未満で有意に脳卒中死および心不全が抑制されることが明らかになった。冠動脈疾患を有する高齢者を対象としたINVEST試験のサブ解析⁵では, 全死亡・非致死的心筋梗塞・非致死の脳血管障害からなる主要アウトカムのHRは, 70~80歳では135/75 mmHg, 80歳以上では140/70 mmHgでもっとも低値であった。わが国のVALISH試験⁶では, 収縮期血圧<140 mmHgの群と140~150 mmHgの群とでCVD, 腎イベント, 全死亡および有害事象に有意差はみられなかったが, 二次解析⁷では収縮期血圧が130~144 mmHgの群でCVDや全死亡のHRがもっとも低かった。

以上から, CKDステージG1, 2の高齢者では150/90 mmHg未満を提案し, 低血圧やAKIなどの有害事象がなければ140/90 mmHg未満への降圧を提案する。

2. CKDステージG3~5のCKD

降圧目標として150/90 mmHg未満を支持するRCTやメタ解析はないが, RCTのサブ解析やコホート研究では150/90 mmHg未満への降圧を支持する報告があり, 130/80 mmHg未満への降圧によるCVD抑制効果も示されている。また高血圧治療ガイドライン2014^aや高齢者高血圧診療ガイドライン2017^bでは, 75歳以上の高齢者において, 忍容性があれば140/90 mmHg未満への降圧が推奨されている。

わが国で実施されたJATOS試験のサブ解析⁸では, 到達収縮期血圧 \geq 160 mmHgの群で, 有意にCVDが増加した。また, 蛋白尿が持続した群は陰性化した群より有意にCVDが増加した。SPRINT試験の追加解析⁹では, 75歳以上ではCKDステージG3以上が40%程度含まれており, 収縮期血圧<120 mmHgを降圧目標とした厳格降圧群(到達収縮期血圧123.4 mmHg)で, 対照群(134.8 mmHg)と比較し, CVD発症の有意な低下が認められた。ESKDへの進展抑制効果は認められず, 有害事象としてAKIが多かったものの, 高齢CKD症例でも130/80 mmHg未満への降圧がCVDを抑制することが示された。また, CKDステージG3以上の75歳以上高齢者を対象としたサブ解析でも, CVD, 全死亡が厳格降圧群で有意に抑制された¹⁰。降圧目標下限値においては, 米国退役軍人のCKDステージG3~5を対象としたコホート研究¹¹では, 80歳以上における全死亡のHRにJカーブ

現象が認められ、120/70 mmHg未満で有意に全死亡が増加する一方、冠動脈疾患、脳血管障害、ESKDの発症リスクは、80歳未満の症例と比較すると、血圧との相関が乏しかった。Kaiser Permanente Northwest Health Maintenance Organizationのデータベースを用いたCKDステージG3~5を対象としたコホート研究¹²でも、80歳以上においては収縮期血圧120/60 mmHg以下で全死亡の有意な上昇が確認され、Jカーブ現象が認められた。

以上から、CKDステージG3~5の高齢者では、CKDステージG1、2と同様に150/90 mmHg未満を提案し、低血圧やAKIなどの有害事象がなければ140/90 mmHg未満への緩徐な降圧を提案する。75歳以上のCKDで収縮期血圧110 mmHg未満への降圧によるイベント抑制を示す報告はなく、Jカーブ現象の報告例も考慮し、収縮期血圧110 mmHg未満へ降圧しないよう提案する。

CQ3の推奨をCQ2表1にまとめておく。

参考文献

a. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編。

高血圧治療ガイドライン2014, ライフサイエンス出版, 2014. https://www.jpns.jp/data/jsh2014/jsh2014v1_1.pdf 2018.4.6 アクセス

b. 日本老年医学会編. 高齢者高血圧診療ガイドライン2017. 日老医誌 2017; 54: 1-63.

引用文献

1. Beckett NS, et al. N Engl J Med 2008; 358: 1887-98.
2. Wei Y, et al. J Clin Hypertens (Greenwich) 2013; 15: 420-7.
3. Gueyffier F, et al. Lancet 1999; 353: 793-6.
4. Bejan-Angoulvant T, et al. J Hypertens 2010; 28: 1366-72.
5. Denardo SJ, et al. Am J Med 2010; 123: 719-26.
6. Ogihara T, et al. Hypertension 2010; 56: 196-202.
7. Yano Y, et al. Hypertension 2017; 69: 220-7.
8. Hayashi K, et al. Hypertens Res 2010; 33: 1211-20.
9. Williamson JD, et al. JAMA 2016; 315: 2673-82.
10. Cheung AK, et al. J Am Soc Nephrol 2017; 28: 2812-2823.
11. Kovesdy CP, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2016; 11: 821-31.
12. Weiss JW, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2015; 10: 1553-9.

CQ 4

高血圧を伴うCKD患者に推奨される降圧薬は何か？

推奨 DM合併CKDのすべてのA区分およびDM非合併CKDのA2, 3区分でACE阻害薬とARBを, DM非合併CKDのA1区分でACE阻害薬, ARB, Ca拮抗薬, サイアザイド系利尿薬を推奨する **B 1**.

ただし, CKDステージG4, 5ではACE阻害薬, ARBによる腎機能悪化や高K血症に十分注意し, これらの副作用出現時には速やかに減量・中止し **B 1**, Ca拮抗薬へ変更することを推奨する **C 1**. また, 75歳以上の高齢者のCKDステージG4, 5では, 脱水や虚血に対する脆弱性を考慮し, Ca拮抗薬を推奨する **C 1**.

解説

1. 推奨薬の概要とエビデンス

ACE阻害薬とARBは, DM合併の有無やCKDステージにかかわらずESKD進展および全死亡を抑制することが, 複数のメタ解析^{1,2}とRCT^{3~9}で報告されている. 一方, 心血管系アウトカムについては, 1つのメタ解析²でACE阻害薬とARBで優位な傾向を認めているが, 別のメタ解析¹では優位性が確認できなかった. また, DM非合併CKDのA1区分に関する新たなRCTはなく, CKD診療ガイドライン2013と同様にALLHAT研究¹⁰の結果に基づきACE阻害薬, ARB, Ca拮抗薬, サイアザイド系利尿薬を推奨薬とした.

2. RA系阻害薬, 利尿薬使用時の注意点

ACE阻害薬もしくはARBの開始直後(2カ月以内)のGFR低下または血清Cr上昇が10~30%でも, 長期的な腎予後悪化につながるという最近の報告^{11,12}や, ACE阻害薬もしくはARB投与中のCKDステージG4, 5の患者で同薬剤を中止し, Ca拮抗薬を含むほかの降圧薬に変更したところ, 1年後のeGFRが 16.4 ± 1.0 から 26.6 ± 2.2 に上昇したとの報告¹³がある. さらに, CKDステージG4, 5ではACE阻害薬もしくはARB投与による高K血症が重篤化することが危惧される⁹. また, サイアザイド系利尿薬はCKDステージG4, 5では効果が減弱するものの, 腎機能低下や低K血症に十分注意する. 体液貯留を伴ったCKDにループ利尿薬は有効であるが, やはり腎機能低下や低K血症への十分な注意が必要である. 一方,

レニン阻害薬やアルドステロン阻害薬は, 高K血症などの副作用への懸念からCKD患者への投与の際には, 慎重を要する.

以上より, CKDステージG4, 5においてもACE阻害薬もしくはARBが推奨薬ではあるが, 同薬剤投与による腎機能低下や高K血症に十分留意し, これら出現時の速やかな減量・中止, またはCa拮抗薬への変更を提案することとした.

3. 降圧薬の併用療法

CKD患者でのACE阻害薬とARBの併用は, 単剤に比べて尿蛋白減少効果は有意に強いが, 腎機能低下, 高K血症, 低血圧, 失神のリスクが上昇すると報告されている^{14~17}. また, レニン阻害薬とARBとの併用による心・腎アウトカムを検討したALTI-TUDE試験¹⁸は, 有害事象のため中止となっている. したがって, RA系阻害薬の併用療法には細心の注意が必要であるが, 単剤で降圧不十分な場合の併用薬の組み合わせに関するエビデンスは少ない. RENAAL試験^{3,4}では, おもにCa拮抗薬へのARB追加投与により, ESKD進展および全死亡を抑制した. また, 日本人を対象としたCOPE試験では, eGFR<60のCKD患者で, Ca拮抗薬と併用したARB, β 遮断薬, サイアザイド系利尿薬投与で, 心・腎アウトカムが同等であったと報告されている¹⁹.

以上のようにCKD患者の降圧薬の併用療法に関するエビデンスは少ないが, CKD診療ガイド2012と同様に, DM合併CKDおよびDM非合併CKDの

表2 CKD患者への推奨降圧薬

CKD ステージ	75歳未満		75歳以上
		糖尿病, 非糖尿病で蛋白尿(+)	非糖尿病で蛋白尿(-)
G1 ~ 3	第一選択薬	ACE阻害薬, ARB	ACE阻害薬, ARB, Ca拮抗薬, サイアザイド系利尿薬[体液貯留]から選択
	第二選択薬 (併用薬)	Ca拮抗薬[CVDハイリスク], サイアザイド系利尿薬[体液貯留]	
G4, 5	第一選択薬	ACE阻害薬, ARB	ACE阻害薬, ARB, Ca拮抗薬, 長時間作用型ループ利尿薬[体液貯留]から選択
	第二選択薬 (併用薬)	Ca拮抗薬[CVDハイリスク], 長時間作用型ループ利尿薬[体液貯留]	

- ・軽度尿蛋白(0.15g/gCr)以上を「蛋白尿(+)」と判定
- ・糖尿病, 非糖尿病で蛋白尿(+)²¹の第三選択薬(2剤目の併用薬)として, 利尿薬またはCa拮抗薬を考慮する。
- ・非糖尿病で蛋白尿(-)の併用薬は, ACE阻害薬とARBの併用を除く2剤または3剤を組み合わせる。
- ・ステージG4, 5でのACE阻害薬, ARB投与は少量から開始し, 腎機能悪化や高K血症などの副作用出現時は, 速やかな減量・中止またはCa拮抗薬への変更を推奨する。
- ・75歳以上のステージG4, 5でCa拮抗薬のみで降圧不十分な場合は, 副作用に十分注意しながらACE阻害薬, ARB, 利尿薬を併用する。

A2, 3区分では, ACE阻害薬もしくはARBで降圧不十分な場合の第二選択薬(併用薬)として, Ca拮抗薬または利尿薬を追加し, DM非合併CKDのA1区分では, ACE阻害薬, ARB, Ca拮抗薬, サイアザイド系利尿薬の2剤または3剤の組み合わせを考慮する。ただし, RA系阻害薬どうしのおよびRA系阻害薬と利尿薬の併用療法には細心の注意が必要である。

また, RA系阻害薬と利尿薬, NSAIDsの組合せは腎機能悪化のリスクがさらに上昇する恐れがあり^{12,20}, CKDステージG3b以降では, お薬手帳などを参照して, できる限り避けるべきである。

4. 高齢者への降圧薬の選択

75歳以上の高齢CKD患者のみを対象とした降圧薬選択に関するRCTは存在せず, 推奨薬は75歳未満の成人と同じにせざるをえないが, 高齢者に高頻度でみられる骨折と肺炎への予防効果がサイアザイド系利尿薬, ARB, ACE阻害薬で報告されている^{21~24}。しかし, 65歳以上を対象としたメタ解析では, ARBは脳卒中を減少させるもののAKIを有意に増加させると報告されている²⁵。一方で, ACE阻害薬による腎障害のリスクは, ほかの降圧薬と同等であるとする別のメタ解析もあり²⁶, 一定の見解は得られていない。また, 日本人の高齢CKD患者を対象とした

JATOS試験のサブ解析では, Ca拮抗薬の腎予後改善効果が示され, 75歳以上に限定しても2年間での有意なeGFR上昇が認められた²⁷。

以上のように, 75歳以上の高齢CKD患者の降圧薬選択に関するエビデンスは少ないが, 脱水や虚血に対する脆弱性を考慮し, CKDステージG4, 5ではCa拮抗薬を推奨する。

CQ4の推奨を表2にまとめておく。

参考文献

なし

引用文献

1. Xie X, et al. Am J Kidney Dis 2016 ; 67 : 728-41.
2. Nistor I, et al. Nephrol Dial Transplant 2017. doi : 10.1093/ndt/gfx072.
3. Brenner BM, et al. N Engl J Med 2001 ; 345 : 861-9.
4. Kurokawa K, et al. Clin Exp Nephrol 2006 ; 10 : 193-200.
5. Lewis EJ, et al. N Engl J Med 2001 ; 345 : 851-60.
6. Agodoa LY, et al. JAMA 2001 ; 285 : 2719-28.
7. Kent DM, et al. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 1959-65.
8. Hou FF, et al. N Engl J Med 2006 ; 354 : 131-40.
9. Hsu TW, et al. JAMA Intern Med 2014 ; 174 : 347-54.
10. Whelton PK, et al. Arch Intern Med 2005 ; 165 : 1401-9.
11. Schmidt M, et al. BMJ 2017 ; 356 : j791.
12. Clase CM, et al. Kidney Int 2017 ; 91 : 683-90.
13. Ahmed AK, et al. Nephrol Dial Transplant 2010 ; 25 : 3977-82.

14. ONTARGET Investigators, Yusuf S, et al. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1547-59.
15. Mann JF, et al. *Lancet* 2008 ; 372 : 547-53.
16. Fried LF, et al. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 1892-903.
17. Imai E, et al. *Hypertens Res* 2013 ; 36 : 1051-9.
18. Parving HH, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 1663-71.
19. Rakugi H, et al. *Hypertens Res* 2013 ; 36 : 947-58.
20. Lobo KK, et al. *Br J Clin Pharmacol* 2005 ; 59 : 239-43.
21. Solomon DH, et al. *J Bone Miner Res* 2011 ; 26 : 1561-7.
22. Peters R, et al. *Age Ageing* 2010 ; 39 : 609-16.
23. Kwok T, et al. *Age Ageing* 2017 ; 46 : 57-64.
24. Shah S, et al. *PLoS One* 2014 ; 9 : e110165.
25. Elgendy IY, et al. *Am J Hypertens* 2015 ; 28 : 576-85.
26. Bavishi C, et al. *Am J Cardiol* 2016 ; 118 : 1427-36.
27. Hayashi K, et al. *Hypertens Res* 2010 ; 33 : 1211-20.

CQ 5

CVDを伴うCKD患者に推奨される降圧薬は何か？

推奨 合併するCVDの種類やCKDステージにより、推奨される降圧薬やエビデンスの強さが異なる。

〈CKDステージG1～3a〉

冠動脈疾患合併：ACE阻害薬，β遮断薬，ARBを推奨する **A 1**。

心不全(収縮不全：HF_rEF)合併：ACE阻害薬，β遮断薬，ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRB)，ARBを推奨する **A 1**。

心不全(拡張不全：HF_pEF)合併：ACE阻害薬，β遮断薬，MRB，ARBを提案する **C 2**。

体液過剰による症状を認めた場合：利尿薬使用を提案する **D なし**。

脳卒中(慢性期)，末梢動脈疾患：具体的な推奨は困難である **D なし**。

〈CKDステージG3b～5〉

冠動脈疾患合併：ACE阻害薬，ARBを提案する **C 2**。

心不全(HF_rEF)合併：ACE阻害薬，ARBを提案する **C 2**。

心不全(HF_pEF)合併：ACE阻害薬，ARBを提案する **D 2**。

体液過剰による症状を認めた場合：利尿薬使用を提案する **D なし**。

脳卒中(慢性期)，末梢動脈疾患：具体的な推奨は困難である **D なし**。

RA系阻害薬による腎機能悪化や高K血症に十分注意し，少量からの開始を推奨する **D なし**。

解説

CKDは、ESKDだけではなくCVDの強力な危険因子であることが広く知られている。GFR低下とアルブミン尿・蛋白尿はお互い独立した機序によりCVDの危険因子となり^{a,b}、GFRが低下しているほど、アルブミン尿・蛋白尿が高度なほど、CVDのリスクが上昇する。

冠動脈疾患合併CKDや心不全(HF_rEF)合併CKDでは、ステージG1、2のエビデンスは豊富であるが、アルブミン尿・蛋白尿の程度についてはほとんど考慮されていないため今後さらなる研究が待たれる。一方でステージG3についてはRCTのサブ解析またはコホート研究しか存在せず、ステージG4以降についてはほとんどがコホート研究であった。今回、アウトカムとして、全死亡、心血管死、心血管入院を評価項目として解析を行った。

1. 冠動脈疾患合併CKD(表3)

β遮断薬は心筋梗塞後の症候性心不全を対象とし

たCAPRICORNおよびCOPERNICUS試験のメタ解析¹の結果、ステージG3aでは全死亡、心血管死、心血管入院いずれもHRが有意に低下し、コホート研究^{2~4}でも同様の結果が得られている。ただ、ステージG3b以降はメタ解析¹の結果ではいずれの項目も有意差を認めなかったが、コホート研究の結果では全死亡³のHRが有意に低下した。ACE阻害薬は、ステージG3aについては1つのコホート研究⁴を除くすべての研究^{2,3,5~9}において全死亡のHRが有意に低下しており、ステージG3b以降も同様であるが、メタ解析に含まれる症例数が少ない。ARBに関しては、ステージG3a以降はすべてコホート研究であり、1つのコホート研究⁴で全死亡、心血管死のHRに有意差を認めないが、残り2つのコホート研究では全死亡^{8,9}、心血管入院⁹のHRが有意に低下した。ただし、これらのコホート研究^{4,8,9}はARB単独ではなくACE阻害薬も含まれており、ARBまたはACE阻害薬単独の効果を反映していない。MRBは、心筋梗塞の中でも左室収縮率≤40%、うっ血性心不全を伴った症

表3 冠動脈疾患合併の場合

CKDステージ	ACE阻害薬	ARB	β遮断薬	MRB	利尿薬	Ca拮抗薬	α遮断薬
G1(≥90)	●	●	●	□	—	—	—
G2(60～89)	●	●	●	□	—	—	—
G3a(45～59)	●	□	▲	□	—	—	—
G3b(30～44)	□	□	—	□	—	—	—
G4(15～29)	□	□	—	—	—	—	—
G5(<15)	□	□	—	—	—	—	—

●：エビデンス A(強) ▲：エビデンス B(中) □：エビデンス C(弱) —：エビデンス D(非常に弱い)

表4 心不全合併(HFrEF)の場合

CKDステージ	ACE阻害薬	ARB	β遮断薬	MRB	利尿薬	Ca拮抗薬	α遮断薬
G1(≥90)	●	●	●	●	—	—	—
G2(60～89)	●	●	●	●	—	—	—
G3a(45～59)	●	▲	●	●	—	—	—
G3b(30～44)	●	▲	—	●	—	—	—
G4(15～29)	□	□	—	—	—	—	—
G5(<15)	□	□	—	—	—	—	—

●：エビデンス A(強) ▲：エビデンス B(中) □：エビデンス C(弱) —：エビデンス D(非常に弱い)

例のみが対象のRCT¹⁰であり、エビデンスの強さをCとした。MRBはステージG4以降では高K血症のリスクが高く、使用を控えるべきである。

2. 心不全合併CKD

利尿薬についてのエビデンスは存在しないが、臓器うっ血の症状または所見を認める場合は、使用するよう提案する。

1) HFrEF(表4)

β遮断薬はメタ解析¹¹の結果、CKDステージG3以降の症例では全死亡および心血管死のHRが有意に低下していた。今回詳細に検討するとステージG3b以降では全死亡、心血管死、心血管入院のHRが有意に低下しているRCTサブ解析¹²と有意差を認めないRCTサブ解析^{13～15}を認めた。ACE阻害薬はステージG3では、全死亡¹⁶と心血管入院¹⁷のHRが有意に低下していた。ARBはステージG3では、全死亡¹⁸のHRは有意差を認めないが、CHARM programにおけるアウトカム(全死亡、心血管死、心血管入院)への腎機能の影響は認めなかった¹⁹。ACE阻害薬と

ARBについて、ステージG4以降では両者どちらかまたは併用の効果をみたコホート研究があり、全死亡のHRは1つで有意に低下²⁰、もう1つ²¹では低下傾向(HR 0.82[95%CI 0.67～1.00])であった。MRBはステージG1～3では3つのRCT^{10, 22, 23}で有効性が示されているが、ステージG4以降では高K血症のリスクが高く、2つのコホート研究^{24, 25}で全死亡のHRが有意差を認めなかったため、推奨しない。

2) HFpEF

CKDステージG1～3aでは、2017年ACC/AHA/HFSA合同ガイドラインや2010年心不全ガイドライン同様にβ遮断薬、ACE阻害薬、ARB、MRBを推奨する。ACE阻害薬またはARBは、eGFR<60のCKDを対象としたコホート研究²⁶のみであるが、全死亡でHRが有意に低下していた。

3) その他

脳卒中についてはかかりつけ医もしくは腎臓専門医が急性期を管理することはほとんどなく、慢性期に限定した。虚血性脳卒中を対象としたARBのRCTサブ解析²⁷では、eGFR<60(ただし血清Cr>3.0mg/

dL除外)の症例では脳卒中再発のHRに有意差を認めなかった。また、末梢閉塞性動脈疾患ではCKDを対象とした介入試験やコホート研究を認めなかった。

特にCKDステージG3b以降は、RA系阻害薬では重篤な高K血症や腎機能悪化に、 β 遮断薬では浮腫や心不全悪化、高K血症に十分注意を払い、必ず少量から開始すべきである。MRBは、重篤な高K血症のリスクが高く使用を控えるべきである。

参考文献

- a. Di Angelantonio E, et al. PLoS Med 2007 ; 4 : e270.
- b. Perkovic V, et al. PLoS Med 2008 ; 5 : e207.

引用文献

1. Wali RK, et al. Circ Heart Fail 2011 ; 4 : 18-26.
2. Shlipak MG, et al. Am J Med 2001 ; 110 : 425-33.
3. Shlipak MG, et al. Ann Intern Med 2002 ; 137 : 555-62.
4. Peng Y, et al. Medicine 2016 ; 95 : e2740.
5. Tokmakova MP, et al. Circulation 2004 ; 110 : 3667-73.
6. Solomon SD, et al. Circulation 2006 ; 114 : 26-31.
7. Frances CD, et al. Arch Intern Med 2000 ; 160 : 2645-50.
8. Reinecke H, et al. Cardiology 2005 ; 104 : 24-30.
9. Evans M, et al. J Am Coll Cardiol 2016 ; 67 : 1687-97.
10. Pitt B, et al. N Engl J Med 2003 ; 348 : 1309-21.
11. Badve SV, et al. J Am Coll Cardiol 2011 ; 58 : 1152-61.
12. Ghali JK, et al. J Card Fail 2009 ; 15 : 310-38.
13. Cohen-Solal A, et al. Eur J Heart Fail 2009 ; 11 : 872-80.
14. Castagno D, et al. Eur J Heart Fail 2010 ; 12 : 607-16.
15. Chang TI, et al. J Card Fail 2013 ; 19 : 176-82.
16. CONSENSUS Trial Study Group. N Engl J Med 1987 ; 316 : 1429-35.
17. Bowling CB, et al. Int J Cardiol 2013 ; 167 : 151-6.
18. Anand IS, et al. Circulation 2009 ; 120 : 1577-84.
19. Hillege HL, et al. Circulation 2006 ; 113 : 671-8.
20. Edner M, et al. Eur Heart J 2015 ; 36 : 2318-26.
21. Ahmed A, et al. Am J Med 2012 ; 125 : 399-410.
22. Vardeny O, et al. J Am Coll Cardiol 2012 ; 60 : 2082-9.
23. Eschalier R, et al. J Am Coll Cardiol 2013 ; 62 : 1585-93.
24. Inampudi C, et al. Am J Cardiol 2014 ; 114 : 79-82.
25. Oh J, et al. Am Heart J 2015 ; 169 : 713-20.
26. Ahmed A, et al. Am J Med 2013 ; 126 : 150-61.
27. Ovbiagele B, et al. Stroke 2013 ; 44 : 3223-5.

第5章 腎硬化症・腎動脈狭窄症

CQ 1

高血圧を伴う腎硬化症によるCKDに厳格な降圧は推奨されるか？

推奨 高血圧を伴う腎硬化症によるCKDにおいて、特に蛋白尿A1区分では収縮期血圧120 mmHg未満への厳格な降圧は、AKIのリスクがあるため行わないよう提案する。降圧目標としては、140/90 mmHg未満への降圧を提案する **C 2**。

解説

腎硬化症によるCKDにおける降圧療法の効果を検証した大規模臨床試験はアフリカ系アメリカ人を対象としたAASK試験のみである。厳格降圧群(<125/75 mmHg)と通常降圧群(<140/90 mmHg)で腎機能低下速度、ESKD進展に有意差はなく¹、CVD発症にも差がなかった²。そのほか、さまざまな定義の厳格降圧の効果を検証したいくつかの試験でも明確な予後改善効果は示されていない³⁻⁵。AASK試験RCT期間終了後のコホート期間の解析では、0.22 g/gCr以上の蛋白尿合併例では厳格降圧による腎機能低下速度、ESKD進展の抑制効果がみられたが、蛋白尿非合併例では有意差はなかった⁶。

厳格降圧の効果を検証した最近の大規模臨床試験としてSPRINT試験がある。SPRINT試験では50歳以上のCVDリスクを持つ高血圧患者が対象で、DMや1 g/日以上尿蛋白合併例は除外されているため、本試験に含まれるCKDの多くは腎硬化症と考えられる。非CKDを含む試験全体の解析結果では目標収縮期血圧<120 mmHgの厳格降圧が<140 mmHgの通常降圧に対して、CVDリスクを有意に低下させた⁷。しかし、CKD患者のサブ解析では、CVD、腎イベントともにリスク改善効果はみられなかった⁸。総死亡については有意なリスク減少効果がみられたもののAKIおよび高K血症などの電解質異常は厳格降圧群で多く、残存腎機能の低下に応じてCVDおよび死亡リスクの減少効果が減弱・消失し、AKIのリスクが上昇していることがその後報告されている⁹。

以上のように腎機能低下速度、ESKD、CVDおよび死亡についてさまざまな定義の厳格降圧の効果を検討したRCTではいずれも明確なリスク低下は示されていない。しかしRCT期間後の観察研究(AASK、

MDRD)において蛋白尿合併例では腎機能低下速度やESKDリスクの減少が示されており、第4章CQ2のCKDステージG3~5に対する推奨と同様に、A2区分以上の尿蛋白を伴う症例については130/80 mmHg未満の降圧が提案可能と考えられる^a。ただし蛋白尿が軽微な腎硬化症によるCKDにおいては、収縮期血圧120 mmHg未満への厳格降圧は利益が限定的であるだけでなく、AKIや電解質異常を増加させることから、一般に行わないよう提案するとした。そして降圧目標としては、140/90 mmHg未満への降圧を提案するとした。SPRINT試験がCVDリスクを有する50歳以上の患者を対象としていることから、若年者においては厳格降圧が有効である可能性は否定できないが、AKIや電解質異常の出現に注意しつつ行われるべきである(使用する降圧薬については、第4章CQ4表2の非糖尿病で蛋白尿(-)を参照)。

参考文献

- a. 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2014. ライフサイエンス出版, 2014. https://www.jpnsn.jp/data/jsh2014/jsh2014v1_1.pdf 2018.4.25アクセス

引用文献

1. Wright JT Jr, et al. JAMA 2002 ; 288 : 2421-31.
2. Norris K, et al. Am J Kidney Dis 2006 ; 48 : 739-51.
3. Klahr S, et al. N Engl J Med 1994 ; 330 : 877-84.
4. Toto RD, et al. Kidney Int 1995 ; 48 : 851-9.
5. Ruggenti P, et al. Lancet 2005 ; 365 : 939-46.
6. Appel LJ, et al. N Engl J Med 2010 ; 363 : 918-29.
7. Wright JT Jr, et al. N Engl J Med 2015 ; 373 : 2103-16.
8. Cheung AK, et al. J Am Soc Nephrol 2017 ; 28 : 2812-23.
9. Obi Y, et al. J Intern Med 2018 ; 283 : 314-27.

CQ 2

腎動脈狭窄を伴うCKDに推奨される降圧薬は何か？

推奨 片側性腎動脈狭窄を伴うCKDに対しRA系阻害薬はそのほかの降圧薬に比して降圧効果に優れ、死亡、CVD発症、腎機能低下を抑制する可能性があり、使用することを提案する。ただしAKI発症のリスクがあるため、少量より開始し血清CrとK値を投与開始から2週間を目安に確認しつつ注意深く用量を調節する必要がある。両側性腎動脈狭窄が疑われる際は原則として使用しない **C 2**。

解説

腎動脈狭窄を伴うCKDにおいて、どの降圧薬が有効かを検討したRCTは存在しない。本症ではRA系の亢進によって血圧上昇をきたすためRA系阻害薬が有効である可能性が示唆される。実際、腎動脈狭窄症患者を対象とした横断研究では、ACE阻害薬使用者では有意に血圧コントロールが良好であることが示されている^{1,2}。腎動脈造影検査にて動脈硬化性腎動脈狭窄症と診断された患者を対象に、血管形成術併用と降圧療法単独の効果を比較した研究では、降圧薬単独に比し、血管形成術併用の生命予後や腎機能予後改善効果は認められなかったものの、いずれの群においてもACE阻害薬が投与された患者では心血管死および腎機能悪化が抑制されていた³。腎動脈狭窄症患者のコホート研究ではRA系阻害薬を投与されている患者ではCVD発症、死亡およびESKDいずれもリスク低下がみられた。一方でAKIによる入院はRA系阻害薬が投与されている患者で増加していた⁴。

以上のように腎動脈狭窄を伴うCKDにおいてRA系阻害薬はそのほかの降圧薬に比して降圧効果に優れ、死亡、CVD発症、腎機能低下を抑制する可能性があり、使用することを提案する。ただしAKI発症のリスクがあるため少量より開始し、過降圧、血清

Cr値上昇や高K血症の有無を投与開始から2週間を目安に確認しつつ、注意深い用量調節が必要である。投与開始前値から有意な血清Cr上昇または5.5 mEq/L以上の高K血症がみられたら使用を中止し、ほかの降圧薬へ変更すべきである。両側性の腎動脈狭窄症においてはACE阻害薬による急速な腎機能障害増悪のリスクが明らかに高く⁵、原則禁忌となっている^a。本ガイドラインでも両側性腎動脈狭窄や単腎もしくは対側の腎機能が高度に低下した機能的単腎の場合にはRA系阻害薬は原則として使用しないこととした。

参考文献

- a. 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2014, ライフサイエンス出版, 2014. https://www.jpns.jp/data/jsh2014/jsh2014v1_1.pdf 2018.4.25アクセス

引用文献

1. Tullis MJ, et al. Am J Kidney Dis 1999 ; 33 : 675-81.
2. Evans KL, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2014 ; 9 : 1199-206.
3. Losito A, et al. Nephrol Dial Transplant 2005 ; 20 : 1604-9.
4. Hackam DG, et al. Am Heart J 2008 ; 156 : 549-55.
5. van de Ven PJ, et al. Kidney Int 1998 ; 53 : 986-93.

CQ 3

腎動脈狭窄症を疑うCKDステージG1~3に推奨される画像検査は何か？

推奨 スクリーニング検査として腎動脈超音波検査をまず行い、次のステップとして単純MRアンギオグラフィを行うよう提案する。

CT血管造影、ガドリニウム(Gd)造影MRアンギオグラフィを実施する場合、造影剤腎症や腎性全身性線維症のリスクを十分に考慮する必要がある。これらの検査で診断に至らない場合や血管形成術の適応を検討する場合は腎動脈造影検査を行うよう提案する **C 2**。

解説

腎血管性高血圧(RVH)は二次性高血圧のなかでも頻度が高く、しばしば治療抵抗性高血圧や腎障害進行の原因となる。地域住民を対象とした研究で65歳以上の高齢者において動脈硬化性による腎動脈狭窄症(RAS)は7%程度存在すると報告されており、日常診療において本疾患が見逃されることは少なくないと考えられる¹。動脈硬化性RVHの診断の契機となる病歴や所見は、腎動脈以外の動脈硬化性病変の存在、3剤以上など複数の降圧薬によっても治療抵抗性を示す高血圧、腹部血管雑音の聴取、片側の腎萎縮や腎サイズの左右差(1.5 cm以上)、低K血症の合併、RA系阻害薬の使用開始後の急激な血圧低下や腎機能悪化、尿所見に乏しいCKDなどがあげられ^a、RASの存在を積極的に疑い精査を進めることが重要である。スクリーニング検査として何が適切か造影剤腎症や腎性全身性線維症(Nephrogenic systemic fibrosis: NSF)のリスクも踏まえて検討した。CKDステージG4以降の進行CKDや腎萎縮が明らかな場合にはRASへの介入の余地は限られ、主要RCTを含む介入試験でもこれらの症例を対象としていないことから、本CQではCKDステージG1~3をおもな対象とした。

1. 腎動脈超音波検査(Duplex ultrasonography)

超音波検査はCT血管造影(CTA)やGd造影MRアンギオグラフィと比較すると診断精度は劣るが²、収縮期最高血流速度(Peak systolic velocity: PSV)を指標とすると感度85%、特異度92%となる³。PSV 285 cm/sおよびRAR(腎動脈/大動脈PSV比)3.7を

カットオフ値とした場合、60%以上の腎動脈狭窄に対する感度、特異度はそれぞれ67%、90%および69%、91%であった⁴。また、日本超音波医学会による「超音波による腎動脈病変の標準的評価法」では、PSV>180 cm/s、RAR>3.5を狭窄判定の基準としている^d。超音波検査は検査実施者に技術が必要で、肥満や腸管ガスにより描出困難となることがある、各パラメータは報告によりばらつきがあることが問題点としてあげられるが、その非侵襲性や広く実施が可能である点、比較的低コストであることは大きなメリットであり、RASのスクリーニングとして最初に行われるべきものと考えられる。

2. 単純MRアンギオグラフィ(MRA)

近年、単純MRA(SSFP法など)の診断精度が向上し、2010年代以降、報告が増えており、50%以上の腎動脈狭窄に対する感度と特異度はそれぞれ73~89%、93~96%とされる⁵⁻¹⁰。CTAやGd造影MRAに比べると診断精度は劣るものの低侵襲でNSFハイリスク例でも実施可能であるため、超音波検査の次のステップとして行われるべき検査と考えられる。

3. CT血管造影(CTA)

2000年代前半からマルチスライスCTが用いられ診断精度が向上し、50%以上の腎動脈狭窄に対する感度は91~92%、特異度は99%とされる¹¹。CTAはMRAに比べて短時間で空間分解能が高い所見が得られるが、eGFR<45のCKDでは造影剤腎症のリスクが高く^e、その適応は慎重に考慮する必要がある。

4. Gd造影MRA

腎動脈造影検査(DSA)と比較したときのGd造影MRAのRAS診断(50%以上の腎動脈狭窄)における感度と特異度はそれぞれ90~100%, 76~94%とされ, 精度が高い検査である^{a,11~13}。しかしCKDではGd造影剤がNSFの危険因子となるためeGFR<30では原則使用を控え, また, eGFR 30~60でもNSFの報告例があり適応を慎重に考慮する必要がある^f。

5. 腎動脈造影検査(DSA)

上記の非侵襲検査により診断に至らず, 血管形成術の適応が検討される場合に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提案される¹⁴。ただし造影剤腎症や造影剤へのアレルギー反応, コレステロール塞栓症, 動脈穿刺関連合併症などのリスクがあり, 第一選択の検査とはならない^a。

参考文献

- a. Hirsch AT, et al. *Circulation* 2006 ; 113 : e463-654.
- b. 2014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(2015年改訂版), 2015.
- c. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編. 高血圧治療ガイドライン2014, ライフサイエンス出版, 2014. https://www.jpnh.jp/data/jsh2014/jsh2014v1_1.pdf 2018.4.6 アクセス
- d. 日本超音波医学会. 超音波による腎動脈病変の標準的評

価法, 2014. https://www.jsum.or.jp/committee/diagnostic/pdf/jin_doumyaku_hyouka_41-3.pdf 2018.4.6 アクセス

- e. 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, 東京医学社, 2012.
- f. 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)編. 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, 2009.

引用文献

1. Hansen KJ, et al. *J Vasc Surg* 2002 ; 36 : 443-51.
2. Vasbinder GB, et al. *Ann Intern Med* 2001 ; 135 : 401-11.
3. Williams GJ, et al. *AJR Am J Roentgenol* 2007 ; 188 : 798-811.
4. AbuRahma AF, et al. *J Vasc Surg* 2012 ; 56 : 1052-9.
5. Sebastia C, et al. *Eur J Radiol Open* 2016 ; 3 : 200-6.
6. Albert TS, et al. *AJR Am J Roentgenol* 2015 ; 204 : 182-8.
7. Braidly C, et al. *AJR Am J Roentgenol* 2012 ; 199 : W629-37.
8. Pei Y, et al. *AJR Am J Roentgenol* 2012 ; 199 : 1142-8.
9. Khoo MM, et al. *Eur Radiol* 2011 ; 21 : 1470-6.
10. François CJ, et al. *Radiology* 2011 ; 258 : 254-60.
11. Willmann JK, et al. *Radiology* 2003 ; 226 : 798-811.
12. McGregor R, et al. *Eur J Radiol* 2008 ; 65 : 316-25.
13. Soulez G, et al. *Radiology* 2008 ; 247 : 273-85.
14. Vasbinder GB, et al. *Ann Intern Med* 2004 ; 141 : 674-82.

CQ 4

動脈硬化性腎動脈狭窄症を伴うCKDに血行再建術は推奨されるか？

推奨 動脈硬化性腎動脈狭窄症を伴うCKDに対する血行再建術は、腎障害進行抑制やCVD発症のリスクを減少させないため、合併症のリスクを考慮し、原則として行わないよう提案する

B 2.

解説

動脈硬化性腎動脈狭窄症(RAS)を伴うCKDに対して、薬物療法に加えて経皮的腎血管形成術(バルーン血管拡張術およびステント留置術の併用)による血行再建術を行うことが、血圧管理や腎機能予後の改善、さらにCVD発症抑制に寄与するか、有害事象のリスクも踏まえて検討した。

これまでに報告された6編のRCTとそれらのメタ解析によれば血行再建術を追加することにより拡張期血圧は平均で2.0 mmHg低下し、降圧薬使用量を減らす効果が確認されたが、収縮期血圧の改善、GFR低下速度およびCVD発症リスクの減少に対する効果は認めなかった^{1-6,b}。また、RCTのサブ解析では病変部位(片側か両側か)、RASの程度、腎機能、血圧、患者背景および合併症による治療効果の違いは認めなかった^{1,2,7}。経皮的血行再建術による合併症としてはカテーテルの誤挿入(6.5%)、大腿動脈の拡張(0.7%)、腎動脈の穿孔や腎実質の損傷(2.5%)、治療に関連した死亡(0.4%)があげられる^b。これまでのRCTとSRの結果を踏まえると現時点では薬物療法に血行再建術を併用する明らかな有効性は示されておらず、また、介入に伴う合併症のリスクがあるため血行再建術は一般的には行わないよう提案することとした。

一方でRCT以外の観察研究や症例報告においてハイリスク例(急激な腎機能悪化例、増悪する治療

抵抗性の高血圧症例、肺水腫を呈する症例)では腎機能、血圧および病態の改善が得られたとする報告もあるため^e、今後の研究や既存データの解析によりどのような症例で血行再建術による治療効果が得られるのかについて明らかにされることが期待される。

参考文献

- a. Hirsch AT, et al. *Circulation* 2006 ; 113 : e463-654.
- b. Jenks S, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; 12 : CD002944.
- c. 2014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(2015年改訂版), 2015. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2015_miyata_h.pdf 2018.4.6アクセス
- d. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編. 高血圧治療ガイドライン2014, ライフサイエンス出版, 2014. https://www.jpnh.jp/data/jsh2014/jsh2014v1_1.pdf 2018.4.6アクセス
- e. Raman G, et al. *Ann Intern Med* 2016 ; 165 : 635-49.

引用文献

1. Cooper CJ, et al. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 13-22.
2. ASTRAL Investigators, et al. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1953-62.
3. Bax L, et al. *Ann Intern Med* 2009 ; 150 : 840-8.
4. van Jaarsveld BC, et al. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1007-14.
5. Plouin PF, et al. *Hypertension* 1998 ; 31 : 823-9.
6. Webster J, et al. *J Hum Hypertens* 1998 ; 12 : 329-35.
7. Murphy TP, et al. *J Am Coll Cardiol* 2015 ; 66 : 2487-94.

CQ 1

腎性貧血を伴うCKD患者での赤血球造血刺激因子製剤(ESA)治療における適切なHb目標値はどれくらいか？

推奨 保存期CKD患者のESA治療における目標Hb値は11 g/dL以上、13 g/dL未満を提案する。ESAを投与する際には、ESA抵抗性の原因となる病態の検索および是正に努め、ESA投与量が過剰にならないよう留意すべきである。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では、Hb値12 g/dLを超える場合にESAの減量・休薬を考慮する **B 2**。

解説

腎性貧血に対するESA投与時の目標Hb値は、これまでに複数のRCTによって検証されてきた。このうち、保存期CKD患者を対象とした海外の大規模試験はおもに目標Hb値9~11 g/dLと ≥ 13 g/dLを比較したものである。これらの試験ではいずれも、高Hb群における生命予後の改善効果は示されなかった^{1~3}。また、Palmerら⁴のメタ解析では、ESKDへの進行リスクについても目標Hb高値群と低値群で有意差を認めなかった。むしろCHOIR試験においては死亡、心筋梗塞、心不全入院、脳卒中の複合一回エンドポイントのリスクが高Hb群で有意に上昇していた²。また、2型DMを有する保存期CKD患者を対象にダルベポエチンアルファとプラセボを比較したTREAT試験では、ダルベポエチン群で脳卒中発症リスクが約2倍上昇していた³。さらに、試験開始時に悪性腫瘍の既往があった症例に限れば、ダルベポエチン群で悪性腫瘍による死亡リスクが上昇していた。

一方、CHOIR試験のpost hoc解析において、一回エンドポイントのリスク上昇ともっとも強く関連していたのは、高Hb群への割付や目標Hb値を達成したか否かではなく、高用量ESAの使用であった⁵。これらの結果から、目標Hb値を高く設定して高用量のESAを投与した場合、生命予後の改善やCKD進行の抑制には有意差はなく、かえってCVDのリスクを上昇させる可能性がある。

QOLの改善効果については、試験ごとにQOL評価尺度が異なり、結果は一貫していない。SF-36またはKidney Disease QuestionnaireによってQOLの

評価を行った試験のみを対象とした最新のメタ解析では、高Hb群におけるQOL改善効果は示されず、保存期CKDのみのサブグループ解析でも臨床的に意義のある差は認められないとされている⁶。

これらのエビデンスに基づき、KDIGOガイドラインでは成人保存期CKD患者の目標Hb値を10.0~11.5 g/dLとし、 ≥ 13 g/dLへ意図的に上昇させないように注意を促している。ただし海外で行われた、これらの試験の臨床背景は必ずしもわが国の保存期CKD患者の診療実態に見合っているとは言い難い。特にCVDの有病率やイベント発生率はわが国のCKD患者と比較して極めて高い。また、TREAT試験の介入群に投与されたダルベポエチンアルファは月あたり176 μ g(中央値)(四分位範囲104~305 μ g)と非常に高用量である。

わが国の保存期CKD患者を対象にしたTsubakiharaらのRCTでは、ダルベポエチンアルファにより目標Hb 11~13 g/dLとした群とrHuEPOにより目標Hb 9~11 g/dLとした群が比較された⁷。複合一回エンドポイント(血清Cr値の倍加、RRTの開始、腎移植、死亡)のリスクは、年齢、性別、DMの有無、血清Cr、およびHbで補正したCox比例ハザードモデルにおいて高Hb群で有意に低下していた。post hoc解析ではあるが、目標Hb 11~13 g/dLとした場合に腎保護効果が発揮されることが示された。

わが国と欧米の腎性貧血に対する診療パターンが大きく異なることから、日本人のエビデンスとしてTsubakiharaら⁷の試験の重要性を鑑み、保存期CKD患者のESA治療における目標Hb値は11 g/dL以上、13 g/dL未満を提案する。ただし、Hbを比較的高値

に保つ場合には、患者の状態に合わせて慎重に対応する必要がある。

参考文献

なし

引用文献

1. Drüeke TB, et al. N Engl J Med 2006 ; 355 : 2071-84.

2. Singh AK, et al. N Engl J Med 2006 ; 355 : 2085-98.
3. Pfeffer MA, et al. N Engl J Med 2009 ; 361 : 2019-32.
4. Palmer SC, et al. Ann Intern Med 2010 ; 153 : 23-33.
5. Szczech LA, et al. Kidney Int 2008 ; 74 : 791-8.
6. Collister D, et al. Ann Intern Med 2016 ; 164 : 472-8.
7. Tsubakihara Y, et al. Ther Apher Dial 2015 ; 19 : 457-65.

CQ 2

貧血を有するCKD患者のうち鉄欠乏状態にあるものに、鉄剤投与は推奨されるか？

推奨 貧血を有するCKD患者に対して、鉄欠乏状態であれば鉄剤の投与を提案する **B 2**.

解説

1. 保存期腎性貧血における鉄欠乏の評価

保存期腎性貧血患者において鉄欠乏を診断し、適切に鉄剤投与を行うことは重要である。鉄欠乏はESAの効果を減弱させ、不必要なESAの増量を招く可能性がある。慢性心不全患者を対象としたRCTにおいて、鉄欠乏を有する腎性貧血に対する鉄剤投与は腎機能低下の抑制および心機能改善効果を示すことが報告されている¹。一方、腎性貧血患者においては保存期CKD患者、透析患者を問わず、鉄欠乏の定義および鉄剤投与の開始基準は各国のガイドラインで差異がみられる。代表的なガイドライン^{a~d}の保存期CKD患者における鉄欠乏の基準を提示しておく **資料5**。鉄欠乏の指標として血清フェリチン値、トランスフェリン飽和度[TSAT(血清鉄/総鉄結合能(TIBC)×100)]を使用していることは共通している。2015年に日本透析医学会が発刊した「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」^eでは、保存期腎性貧血患者への明確な基準は提示していない。また、鉄欠乏の診断治療に関するガイドラインのSR^fでは、CKD患者において絶対的鉄欠乏は血清フェリチン値<100 μg/LおよびTSAT<20%であるが、機能的鉄欠乏として血清フェリチン値>100 μg/LおよびTSAT<20%であるとの見解を示している。これまでの各ガイドラインを参照にすると、**血清フェリチン値<100 μg/LまたはTSAT<20%という基準が現時点での保存期CKD患者の鉄欠乏の目安と**考えられる。

2. 保存期腎性貧血における鉄剤投与方法

死亡およびESKDを二次評価項目としたRCTでは鉄剤静注および内服投与の相違で有意差はなかつ

た^{2,3}。保存期CKD患者を対象とした鉄剤静注と内服のRCT 13編をメタ解析したShepshelovichら⁴の報告によれば、Hb値1 g/dL上昇させる効果は鉄剤静注のほうが有意に大きく、副作用の頻度は両群間で有意差はなかった。しかしながら、このメタ解析にも含まれているREVOKE研究⁵では、静注鉄投与群で入院を要する感染症とCVD発症が2倍以上と多く、倫理的観点から早期中止となっている。前述の各国のガイドラインでは静注、経口投与の別は特に限定されていない。しかし、対象が保存期CKD患者であれば、一般的には内服のほうが患者は受容しやすいと考えられる。

参考文献

- a. Locatelli F, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28 : 1346-59.
- b. Ratcliffe LE, et al. *Am J Kidney Dis* 2016 ; 67 : 548-58.
- c. Drüeke TB, et al. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 952-60.
- d. Thomas DW, et al. *Br J Haematol* 2013 ; 161 : 639-48.
- e. 日本透析医学会編. 2015年版日本透析医学会 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン, 2016. <http://www.jsdt.or.jp/dialysis/2094.html> 2018.4.6アクセス
- f. Peyrin-Biroulet L, et al. *Am J Clin Nutr* 2015 ; 102 : 1585-94.

引用文献

1. Toblli JE, et al. *Heart Lung Circ* 2015 ; 24 : 686-95.
2. Macdougall IC, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2014 ; 29 : 2075-84.
3. Qunibi WY, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 1599-607.
4. Shepshelovich D, et al. *Am J Kidney Dis* 2016 ; 68 : 677-90.
5. Agarwal R, et al. *Kidney Int* 2015 ; 88 : 905-14.

第7章 CKD-MBD

CQ 1

高リン血症を伴う保存期CKD患者において、リン吸着薬は推奨されるか？

推奨 高リン血症を伴う保存期CKD患者において、死亡を減らす可能性があるので、リン吸着薬の使用を考慮しても良い **C 2**.

解説

保存期CKDにおけるリン吸着薬の使用について、RCTの適切なメタ解析が3編^{a-c}みつきり、これらは透析患者を含んでいるため、その中に引用されている研究から保存期CKD患者を対象とする4編のRCT¹⁻⁴を抽出した。またハンドサーチで観察研究を1編⁵採用した。

4編のRCTについて今回は観察期間の短いものは除外した。これらのRCTにおいて、死亡や心血管イベントはほとんど起こっておらず、これらのイベントについては評価できなかった。ESKDについても、腎代替療法への導入やCrの倍化といったものはほとんど起きなかった。腎機能の変化は検討されていたが、リン吸着薬の非内服群と内服群の間では有意差は認めなかった。また血管石灰化についてもリン吸着薬の非内服群と比較して内服群の有用性を支持する結果とはならなかった。ただしこれら4編のRCTを解釈するにあたって注意すべきこととして、介入前の血清リンの平均値は3.16~4.6 mg/dLと高リン血症を伴わない患者が多く含まれている点で、高リン血症を伴う患者に対してこれらのRCTの結果をそのまま外挿するのは難しいと思われる。また症例数や期間も死亡、心血管イベント、ESKD、血管石灰化といったアウトカムを評価するには不十分と思われる。

採用された観察研究⁵ではさまざまな因子を調整したあとの解析において、リン吸着薬内服群では死亡率を減少させる可能性が示された。しかし、リン吸着薬の内服とeGFRの傾きについては関連を認めず、腎機能低下を抑制するとは考えにくい結果であった。

以上の結果よりRCTではリン吸着薬による有用性は示されていないものの、観察研究にて死亡率を

減少させる可能性が示されており、高リン血症を伴う保存期CKD患者においてリン吸着薬の使用を考慮しても良いとした。

リン吸着薬の使用における目標リン値については、現時点では明確な管理目標値を設定することは困難である。最近のガイドライン^{d-f}にしたがい、**可能であれば正常範囲内を目標として高リン血症の治療を行うことが望ましい**と考える。

また上記ガイドラインでは**リン吸着薬の使用の前に、まずは食事療法にてリンの管理を行うべき**とされている。栄養障害をきたさないようにしながら、たんぱく質制限やリンを多く含む食品添加物を避けるなどの食事療法によってリンの低下を試み、それでも高リン血症の管理が不十分な場合はリン吸着薬の使用を考慮しても良いと考える。

参考文献

- a. Jamal SA, et al. Lancet 2013 ; 382 : 1268-77.
- b. Patel L, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2016 ; 11 : 232-44.
- c. Palmer SC, et al. Am J Kidney Dis 2016 ; 68 : 691-702.
- d. 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, 2012. <http://www.jsdt.or.jp/dialysis/2094.html> 2018.4.6 アクセス
- e. KDIGO CKD-MBD Work Group. Kidney Int Suppl 2009 ; 113 : S1-S130.
- f. 慢性腎臓病(CKD)進行例の実態把握と透析導入回避のための有効な指針の作成に関する研究班 腎障害進展予防と腎代替療法へのスムーズな移行 CKDステージG3b~5診療ガイドライン2017(2015 追補版), 2017. <https://cdn.jsn.or.jp/data/ckd3b-5-2017.pdf> 2018.4.6 アクセス

引用文献

1. Russo D, et al. Kidney Int 2007 ; 72 : 1255-61.
2. Block GA, et al. J Am Soc Nephrol 2012 ; 23 : 1407-15.
3. Seifert ME, et al. Am J Nephrol 2013 ; 38 : 158-67.
4. Chue CD, et al. J Am Soc Nephrol 2013 ; 24 : 842-52.
5. Kovesdy CP, et al. Am J Kidney Dis 2010 ; 56 : 842-51.

CQ 2

高リン血症を伴う保存期CKD患者において、Ca非含有リン吸着薬は推奨されるか？

推奨 高リン血症を伴う保存期CKD患者に対する治療において、Ca非含有リン吸着薬はCa含有リン吸着薬に比べて、死亡、血管石灰化進行を抑制する効果を持っている可能性があることから、使用を考慮しても良い **C 2**.

解説

透析患者では、Ca含有リン吸着薬がCa非含有リン吸着薬に比して、血管石灰化の進行を早めることや生命予後に対して悪影響を及ぼすことが示されているが、保存期CKDにおいてこれらの結果が当てはまるかは明らかではなく、今回SRを行った。

総死亡をアウトカムとした研究は、CKDステージG3、4を対象とし、高リン血症の治療薬をセベラマーおよび炭酸Caの2群に分けたものであった¹。総死亡、透析導入、死亡+透析導入は有意にセベラマー群のほうが少ないという結果であった。しかし、セベラマーはわが国では保存期CKDの保険適用となっていない。また、この研究では観察期間の3年間に16%が死亡、50%が透析導入となっており、わが国の一般的なCKD患者の経過とは大きく異なると考えられた。

冠動脈石灰化進行をアウトカムとした研究は、84名のCKDステージG3~5の保存期CKD患者を含んでおり²、低リン食、低リン食+炭酸Ca、低リン食+セベラマーと3つの治療群に分けて、冠動脈石灰化スコアの変化をみている。低リン食群、低リン食+炭酸Ca群では有意に冠動脈石灰化スコアの増加を認めしたが、低リン食+セベラマー群では有意な変化は認めなかった。この研究においてもセベラマーが使用されており、正確な評価ポイントの記載がない

ことやベースラインおよび研究終了時の血清リン値が、低リン食群のほうで低いことが結果の解釈を難しくすると考えられた。

いくつかの問題点はあるものの、これまでの結果^{1~3}および透析患者も含んだ過去のメタ解析の結果^{a,b}を考慮すると、保存期CKDにおいてもCa非含有リン吸着薬のほうがCa含有リン吸着薬よりも、死亡、血管石灰化進行の抑制効果を有する可能性がある。ただし、保存期CKDでは前述のようにエビデンスが十分に存在しないこと、また、これらのデータの多くがわが国では保存期CKDで使用できないセベラマーによるものであることが問題点である。

参考文献

- a. Jamal SA, et al. Lancet 2013 ; 382 : 1268-77.
- b. Patel L, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2016 ; 11 : 232-44.
- c. 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, 2012. <http://www.jsdt.or.jp/dialysis/2094.html> 2018.4.6アクセス
- d. KDIGO CKD-MBD Work Group. Kidney Int Suppl 2009 ; 113 : S1-S130.

引用文献

1. Di Iorio B, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2012 ; 7 : 487-93.
2. Russo D, et al. Kidney Int. 2007 ; 72 : 1255-61.
3. Block GA, et al. J Am Soc Nephrol 2012 ; 23 : 1407-15.

CQ 3

保存期CKD患者において、活性型ビタミンD製剤の投与は推奨されるか？

推奨 保存期CKD患者において、活性型ビタミンD製剤はPTH値を低下させ、尿蛋白を抑える効果が期待されるため、投与を考慮してもよい。しかし、腎機能予後、骨折、心血管イベント、生命予後への効果は明らかでなく、高Ca血症の原因となることから、適応は患者ごとに検討し、少量から慎重に開始することが望ましい。高Ca血症、腎機能の悪化がみられた場合は速やかに減量・中止することが望ましい **C 2**。

解説

CKD患者では腎機能の低下とともに活性型ビタミンD産生が低下し、二次性副甲状腺機能亢進症の要因となる。そこで活性型ビタミンD製剤がPTH値に及ぼす効果に関して検索し、11編のRCTを採用した¹⁻¹¹。これらのうち8編の研究において、活性型ビタミンD製剤がPTH値を有意に低下させることが示されていた。2編の研究^{1,2}では骨組織への影響も検討されており、活性型ビタミンD製剤により高回転型骨病変が改善したことが報告されていた。しかし、このような骨代謝への効果が骨折リスクの低下につながるかどうかを検証した研究はなかった。

活性型ビタミンD製剤は腸管でのCa吸収を促進させる作用がある。そこで活性型ビタミンD製剤がCa代謝に及ぼす効果に関して検索し、11編のRCTを採用した¹⁻¹¹。これらの研究のうち8編で活性型ビタミンD製剤による高Ca血症の増加が示されており、活性型ビタミンD製剤を使用する際は血清Ca値を注意深くモニタリングすることが望ましい。活性型ビタミンD製剤による有害事象には用量依存性があることから^{6,12}、少量から慎重に開始すべきである。

活性型ビタミンD製剤には尿蛋白を抑える可能性が報告されている。そこで活性型ビタミンD製剤が尿蛋白に及ぼす効果に関して検索し、8編のRCTを採用した^{5-11,13}。これらの研究のうち5編において、活性型ビタミンD製剤群による尿蛋白の低下が示されており、近年行われたメタ解析でも、同様の結果が報告されている^d。

このような活性型ビタミンD製剤の尿蛋白低下作用が腎機能の保持につながるのか、あるいは高Ca血

症を背景に腎機能の悪化につながるのかどうかに関しては、明らかではない。そこで付随的に腎機能への影響を評価したRCTを検索し、12編のRCTを採用した^{1-11,13}。これらのうち9編の研究では両群の腎機能に有意差は示されなかったが、最近行われたVITAL研究⁷、PRIMO研究⁹、OPERA研究¹¹では、パリカルシトール(国内未承認)群においてわずかではあるもののeGFRの有意な低下が報告されていた。ただし、活性型ビタミンD製剤はCrの代謝に影響を及ぼすことが知られており、観察されたeGFRの低下が腎機能の低下によるものかどうかは明らかではない。

より長期的な影響に関しては、2編の観察研究において活性型ビタミンD製剤の使用が腎保護につながる可能性が示されている^{14,15}。しかし、現時点ではその効果は確定的ではなく、今後さらに検証される必要がある。

活性型ビタミンD製剤には心筋細胞に直接作用し、左室肥大を抑える可能性も報告されている。そこで活性型ビタミンD製剤が左室肥大に及ぼす効果に関して検索し、PRIMO研究⁹、OPERA研究¹¹の2編のRCTを採用した。両研究とも、左室心筋重量係数の変化量に関して、パリカルシトール群とプラセボ群に有意差は認められなかった。しかしながら、副次的に評価された心不全による入院は、両研究においてパリカルシトール群で大きく抑制されていた。以上の結果より、左室肥大に及ぼす影響は否定的ながらも、活性型ビタミンD製剤には何らかの心保護作用がある可能性が考えられる。

活性型ビタミンD製剤には生命予後を改善する可

能性も考えられる。しかしこの点を直接検証した RCTはないことから、2編の観察研究を採用した^{14,16}。両研究ともに、活性型ビタミンD製剤の使用が死亡リスクの低下に有意に関連していた。しかし、既存のデータベースを用いた後ろ向き研究であることから、バイアスリスクが高いことに注意が必要である。今後RCTでの検証が行われるまでは、生命予後への効果は限定的に捉えることが望ましい。

参考文献

- 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, 2012. <http://www.jsdt.or.jp/dialysis/2094.html> 2018.4.6アクセス
- b. KDIGO CKD-MBD Update Work Group. *Kidney Int Suppl* 2017 ; 7 : 1-59.
- c. Coburn JW, et al. *Kidney Int Suppl* 2003 ; 85 : S49-S53.
- d. De Borst MH, et al. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 1863-71.

引用文献

1. Nordal KP, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1988 ; 67 :

929-36.

2. Hamdy NA, et al. *BMJ* 1995 ; 310 : 358-63.
3. Coburn JW, et al. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : 877-90.
4. Coyne D, et al. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47 : 263-76.
5. Alborzi P, et al. *Hypertension* 2008 ; 52 : 249-55.
6. Fishbane S, et al. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 647-52.
7. de Zeeuw D, et al. *Lancet* 2010 ; 376 : 1543-51.
8. Liu LJ, et al. *Am J Kidney Dis* 2012 ; 59 : 67-74.
9. Thadhani R, et al. *JAMA* 2012 ; 307 : 674-84.
10. Krairitichai U, et al. *J Med Assoc Thai* 2012 ; 95 Suppl 3 : S41-S7.
11. Wang AY, et al. *J Am Soc Nephrol* 2014 ; 25 : 175-86.
12. Kondo S, et al. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015 ; 148 : 232-8.
13. Agarwal R, et al. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 2823-8.
14. Kovesdy CP, et al. *Arch Intern Med* 2008 ; 168 : 397-403.
15. Arai Y, et al. *Clin Exp Nephrol* 2017 ; 21 : 481-7.
16. Shoben AB, et al. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1613-19.

CQ 4

骨粗鬆症を伴う保存期CKD患者において、骨粗鬆症に対する薬物治療は推奨されるか？

推奨 骨粗鬆症を伴う保存期CKD患者において、骨粗鬆症に対する薬物治療は介入しない場合に比べて骨折リスクを減らす可能性があり、ビタミンD製剤、ビスホスホネート、選択的エストロゲン受容体調節薬、PTH製剤、抗RANKL抗体などによる薬物治療を行うよう提案する。ただし薬物治療によって期待される効果や副作用が異なるため、実際に治療するにあたっては十分注意する必要がある **D 2**。

解説

保存期CKD (eGFR<60)を一次対象としたRCTは存在するが^{1~4}、いずれも小規模で骨折をアウトカムとしたものはなく、骨塩量を検討したものに限られた。そのため本SRでは、一般のRCTから腎機能低下症例を抽出して行われたサブ解析も含めて検討した。

骨折をアウトカムとした場合、ビタミンD製剤に関しては、アルファカルシドールによる新規非椎体骨折抑制効果が報告されているが、小規模であるうえにバイアスリスクが高いと考えられた⁵。ビスホスホネート製剤については、RCTのサブ解析にて腎機能正常者と同等またはそれ以上に新規椎体骨折リスクを低下させたと報告されている^{6~8}。一方、非椎体骨折に関してはエビデンスに乏しい。選択的エストロゲン受容体調節薬 (SERM) についても、RCTのサブ解析で、介入前の腎機能にかかわらず骨折抑制効果を示したと報告されているが、層別解析や非椎体骨折では有意差はなかった^{9,10}。PTH製剤に関しては、腎機能低下症例における有意な椎体骨折抑制効果が報告されているが、腎機能低下の定義が不十分 (GFR<70~80)であった^{11,12}。抗RANKL抗体については、全体解析では、椎体・非椎体骨折リスクともに有意に下げ、その効果に腎機能による影響はなかったとされるが、腎機能別の解析では、椎体骨折に関しては有意であったものの非椎体骨折に関しては有意ではなかった¹³。

骨塩量をアウトカムとした研究については、ビタミンD製剤^{2,3}、ビスホスホネート製剤^{4,6~8,14~16}、SERM^{9,10}、PTH製剤¹¹、抗RANKL抗体¹³で(おもに

腰椎)骨塩量増加効果があったと報告されている。その中には、わが国で行われた腎疾患に対するステロイド治療に伴う二次性骨粗鬆症を対象としたビスホスホネート製剤による介入研究も含まれているが、いずれも小規模でGFR<60の症例数は限られていた^{14~16}。近年CKD患者における骨塩量評価の意義について見直されるようになってきており、特に同一個体内において骨塩量が高く保たれるのであれば、低くなる場合よりも骨折リスクを間接的に減らしていると推測される。

骨代謝に関しては、研究ごとに評価に用いた骨代謝マーカーは異なるものの、一様に治療介入により改善傾向を示していた^{1,3,8,11,14~17}。そのうち、骨生検で縦断的に評価したのももあり、プラセボ群に比しアルファカルシドール投与群で腎性骨症が抑えられた¹。

一方、副作用に関してはそれぞれの薬剤で異なっており、ビタミンD製剤では高Ca血症^{1~3,5,17}が、ビスホスホネート製剤では低Ca血症と反応性の高PTH血症^{4,8}が報告されている。腎機能への影響についてもいくつかの報告^{4,7~9,11,13,14,16}で検討されていたが、悪化したとする報告はなく、長期予後に関して検討したものはなかった。抗RANKL抗体に関しては、特に腎機能低下例において遷延性の重度低Ca血症をきたすことが報告されており¹⁸、嚴重な注意が必要である。

以上より、強いエビデンスには乏しいが、適切な対象と治療方法、および特徴的な副作用に留意すれば、CKD患者の骨粗鬆症に対する薬物治療は、骨折リスクの低下や骨塩量の増加など、患者にとって有

益な方向に働く可能性が示唆される。

参考文献

- 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, 2012. <http://www.jsdt.or.jp/dialysis/2094.html> 2018.4.6 アクセス
- b. KDIGO CKD-MBD Update Work Group. *Kidney Int Suppl* 2017 ; 7 : 1-59.
- c. Wilson LM, et al. *Ann Intern Med* 2017 ; 166 : 649-58.

引用文献

1. Hamdy NA, et al. *BMJ* 1995 ; 310 : 358-63.
2. Przedlacki J, et al. *Nephron* 1995 ; 69 : 433-7.
3. Rix M, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 870-6.
4. Toussaint ND, et al. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 57-68.
5. Ringe JD, et al. *Rheumatol Int* 2013 ; 33 : 637-43.
6. Eastell R, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94 : 3215-25.
7. Jamal SA, et al. *J Bone Miner Res* 2007 ; 22 : 503-8.
8. Miller PD, et al. *J Bone Miner Res* 2005 ; 20 : 2105-15.
9. Adami S, et al. *Climacteric* 2014 ; 17 : 273-84.
10. Ishani A, et al. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1430-8.
11. Miller PD, et al. *Osteoporos Int* 2007 ; 18 : 59-68.
12. Nakano T, et al. *J Bone Miner Metab* 2014 ; 32 : 441-6.
13. Jamal SA, et al. *J Bone Miner Res* 2011 ; 26 : 1829-35.
14. Fujii N, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 1601-7.
15. Kikuchi Y, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 1593-600.
16. Takei T, et al. *Intern Med* 2010 ; 49 : 2065-70.
17. Coyne DW, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28 : 2260-8.
18. Block GA, et al. *J Bone Miner Res* 2012 ; 27 : 1471-9.

第8章 高尿酸血症・脂質異常症

CQ 1

CKD患者に尿酸低下療法は推奨されるか？

推奨 高尿酸血症を有するCKD患者に対する尿酸低下療法は腎機能悪化を抑制し、尿蛋白を減少させる可能性があり、行うよう提案する **C 2**.

解説

本ガイドラインでは、CKD患者を対象とした尿酸降下薬の効果を検討したRCT^{1~13}に基づいて、アウトカムごとに治療介入の効果を記載する。対象となっている薬剤はおもにアロプリノール、フェブキソスタット、トピロキソスタットであった。腎機能障害患者において、尿酸降下薬は投与量の減量や投与間隔の延長を要する薬剤が多いことに注意が必要である。例えばベンズプロマロンは高度腎機能障害では禁忌となっており、アロプリノールはそれ自体あるいはその代謝物の排泄が遅延し高い血中濃度が持続するため、投与量の減量や投与間隔の延長が必要である。

1. 全死亡/CVD抑制効果

全死亡抑制効果を評価したRCTは3編^{1~4}があるが、アウトカム発症数が非常に少なく、CKD患者において尿酸降下薬が全死亡を改善するというエビデンスは得られなかった。CVD抑制効果を評価したRCTは2編^{1,2,4}存在する。Goicoecheaらの1編^{1,2}でCVD抑制効果を認めているが、バイアスリスクが少ないとはいえず、結果の解釈には注意が必要である。

2. ESKD/腎機能障害の進展抑制効果

ESKD進展の抑制効果を評価したRCTは3編^{1~4}存在するが、アウトカム発症数が非常に少なく、ESKDを抑制するというエビデンスは得られなかった。腎機能障害進展抑制効果を評価したRCTは12編^{1~13}存在し、そのうち4編^{1~4,11}で腎機能障害進展抑制効果を認めた。

1) アロプリノール

2編^{1~3}で有用性を認めた。有意差を認めなかった3編^{5~7}はいずれも観察期間が比較的短く、対象数も

比較的小規模であったため、有意差を検出できなかった可能性がある。その一方で、有意差を認めた2編^{1~3}はオープンラベルのため、バイアスの存在は否定できない。

以上より腎機能障害の進展を抑制する可能性はあるが、研究デザインの点でいくつかの問題点を認め、結果の解釈には注意が必要である。

2) フェブキソスタット

2編^{4,11}で有用性を認めた。うち1編¹¹はアロプリノールとの直接比較で優位性を示しており、フェブキソスタットによる腎機能障害進展抑制効果はアロプリノールよりも有用な可能性はあるが、さらなる検証が必要である。

3) トピロキソスタット、その他

現時点でトピロキソスタットの有用性を示す報告は認めていない¹³。ベンズプロマロンとアロプリノールを比較した研究が1編¹²存在するが、有意差を認めていない。またバイアスリスクも高く、わが国ではベンズプロマロンは高度の腎機能障害患者においては投与禁忌となっているため、原則的にはそのほかの尿酸生成阻害薬を使用すべきである。

3. 尿蛋白減少効果

尿蛋白減少効果を評価したRCTは9編^{1,3,5~9,11,13}存在し、そのうち4編^{5,8,11,13}で尿蛋白減少効果を認めた。

1) アロプリノール

5編^{1,3,5~7}中の1編⁵で有用性を認めるのみであった。尿蛋白減少効果は限定的で、さらなる検証が必要である。

2) フェブキソスタット

3編^{8,9,11}中の2編^{8,11}で有用性を認めた。うち1編¹¹はアロプリノールとの直接比較で優位性を示しており、フェブキソスタットによる尿蛋白減少効果はア

ロプリノールよりも有用な可能性がある。

3) トピロキソスタット

1編¹³で有用性を認めた。

これらの9編を比較すると、アロプリノールと比較し、近年より使用可能になった選択的キサンチンオキシダーゼ阻害薬(フェブキソスタット, トピロキソスタット)の効果を検証したRCTのほうがバイアスリスクが小さく、かつ尿蛋白減少効果も認めていることから、これらの薬剤による尿蛋白減少効果が期待される。

まとめ

わが国で使用できる尿酸降下薬は複数存在するが、CKD患者を対象としたRCTは十分に存在するとはいえず、日本人CKD患者を対象とした大規模RCT (FEATHER研究)の結果が待たれる。現時点のエビデンスを総括すると、アロプリノールもしくは、フェブキソスタットが有用な可能性があり、その使用を提案する。腎機能低下例では副作用予防の観点からアロプリノールは減量が必要である。尿酸値の管理目標に関しては、目標値の設定に関するRCTが存在しておらず、エビデンスが不十分であり、本ガイドラインでは明確な推奨は行わない。しかし、本ガイドラインで取り上げたRCTにおいては介入前の尿酸値の中央値が8.5 mg/dL、介入後が5.7 mg/dL

であることから「CKDステージG3b~5患者のための腎障害進展予防とスムーズな腎代替療法への移行に向けた診療ガイドライン2015」や、「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版」で推奨されている「血清尿酸値8.0 mg/dL以上で薬物治療を開始、6.0 mg/dL以下を目標とする」に現時点では準拠してもよいと考えられる。

参考文献

なし

引用文献

1. Goicoechea M, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 5 : 1388-93.
2. Goicoechea M, et al. Am J Kidney Dis 2015 ; 65 : 543-9.
3. Siu YP, et al. Am J Kidney Dis 2006 ; 47 : 51-9.
4. Sircar D, et al. Am J Kidney Dis 2015 ; 66 : 945-50.
5. Momeni A, et al. Iran J Kidney Dis 2010 ; 4 : 128-32.
6. Kao MP, et al. J Am Soc Nephrol 2011 ; 22 : 1382-9.
7. Shi Y, et al. Kidney Blood Press Res 2012 ; 35 : 153-60.
8. Tanaka K, et al. Clin Exp Nephrol 2015 ; 19 : 1044-53.
9. Beddhu S, et al. Can J Kidney Health Dis 2016 ; 3 : 2054358116675343.
10. Saag KG, et al. Arthritis Rheumatol 2016 ; 68 : 2035-43.
11. Sezai A, et al. J Cardiol 2015 ; 66 : 298-303.
12. Perez-Ruiz F, et al. J Clin Rheumatol 1999 ; 5 : 49-55.
13. Hosoya T, et al. Clin Exp Nephrol 2014 ; 18 : 876-84.

CQ 2

CKD患者に脂質低下療法は推奨されるか？

推奨 脂質異常症を有するCKD患者に対するスタチン、およびスタチンとエゼチミブ併用による脂質低下療法は、CVDイベント発症ならびに再発、尿蛋白増加および腎機能悪化を抑制する可能性があり、行うよう提案する **B 2**。

脂質異常症を有するCKD患者に対するフィブラート系薬による脂質低下療法は、CVDイベント発症ならびに再発の抑制において有用な可能性はあるが、中～高度腎障害患者では慎重投与、もしくは禁忌であり注意を要する **D なし**。

解説

脂質代謝異常はCKD患者においても冠動脈疾患の危険因子であり、CKD患者はCVDイベント発症の高リスク群である^{ab}。本ガイドラインではCKD患者における脂質低下薬(スタチン、エゼチミブ、フィブラート系薬)の有効性を評価したRCTを対象にしたSR・メタ解析を行うことによって、各種アウトカムに対する脂質低下薬の有効性を独自に評価した。

1. スタチン、エゼチミブ

抽出されたRCTはスタチン単独が大半であり、スタチン+エゼチミブ併用のRCTが1研究2編^{1,2}で認められたのみで、エゼチミブ単独のRCTはなかった。

スタチンまたはスタチンとエゼチミブ併用の介入を行った結果、全死亡をアウトカムとした解析では9編^{1,3~10}中、抑制効果を認めたのは2編^{5,7}のみであった。メタ解析の結果ではRR 0.86[95% CI 0.73~1.02]と全死亡リスク低下傾向を認めたが有意差は認めなかった^{1,3~10}。心血管死での解析では3編^{3,4,11}認めたがいずれも有意差は認めなかった^{3,4,11}。

一方、CVD発症での解析では10編^{2~11}中7編^{2~7,11}において、CVD発症抑制効果が認められた。また、メタ解析でもRR 0.68[0.58~0.79]とCVD発症の抑制効果が認められた^{2~11}。このうちCVDの既往のない一次予防集団が対象の85%以上を含むRCT 6編^{2,5~7,10,11}のメタ解析では治療介入により38%のリスク低下を認めた(平均LDL-C値：治療前107~155 mg/dL、観察終了時55~125 mg/dL)。同様にCVDの既往のある二次予防集団を対象とした

RCT 2編^{3,4}においてもリスク低下を認めた(平均LDL-C値：治療前131~147 mg/dL、観察終了時92~99 mg/dL)。

スタチンによるCKD進行抑制効果は、12編^{1,3,4,8,10~17}中4編^{12,13,15,16}で認められた(平均LDL-C値：治療前134~198 mg/dL、観察終了時79~121 mg/dL)。脂質低下療法がCKD進行抑制効果を認めなかった報告も複数あり、脂質低下療法のCKD進行抑制効果については、可能性があるという表現にとどめておく。ESKD進展の解析では3編いずれでも有意差を認めなかった^{1,8,14}。

尿蛋白/微量アルブミン尿抑制効果をアウトカムにした解析では、5編^{8,10,12,17,18}中2編^{12,18}において、スタチンによる脂質低下療法により尿蛋白および微量アルブミン尿の抑制効果を認めたが(平均LDL-C値：治療前182~198 mg/dL、観察終了時121 mg/dL)、有効性を認めなかった報告も複数あり、脂質低下療法の尿蛋白/微量アルブミン尿抑制効果については、可能性があるという表現にとどめておく。

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版^cではCKD患者は冠動脈疾患発症の高リスク群に分類され、管理目標を冠動脈疾患の一次予防でLDL-C<120 mg/dL、Non-HDL-C<150 mg/dLと設定し、冠動脈疾患既往の二次予防ではLDL-C<100 mg/dL、Non-HDL-C<130 mg/dLとしている。CKD患者の管理目標を評価したRCTはなく明らかなエビデンスはないが、上記のRCTにおける介入後のLDL-C値が上記のガイドラインの管理目標とほぼ同程度である。したがって、本ガイドラインでも動脈硬化性疾

患予防ガイドライン2017年版^cに準拠する値を提案する。

2. フィブラート系薬

CKD患者におけるフィブラート系薬の有効性を評価したRCTは5編あった^{19~23}。そのうち心血管死およびCVD発症抑制効果1編²³で有効性が認められたが、全死亡2編^{21,23}、eGFR 2編^{19,21}、尿蛋白2編^{19,20}では有効性は認められなかった。

CKD患者においてフィブラート系薬の使用は腎障害の危険因子となる可能性があること^d、添付文書上で慎重投与もしくは禁忌となっていること、またスタチンとの併用が原則禁忌であることから、フィブラート系薬を使用する必然性がない場合、CKD患者の脂質低下療法におけるフィブラート系薬の使用は推奨しない。

参考文献

- a. Jun M, et al. *J Am Coll Cardiol* 2012 ; 60 : 2061-71.
- b. Palmer SC, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; 5 : CD007784.
- c. 日本動脈硬化学会編. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版. 13-8, 32-3, 130-3, 2017.
- d. Zhao YY, et al. *Ann Intern Med* 2012 ; 156 : 560-9.

引用文献

1. Haynes R, et al. *J Am Soc Nephrol* 2014 ; 25 : 1825-33.
2. Baigent C, et al. *Lancet* 2011 ; 377 : 2181-92.
3. Koren MJ, et al. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 53 : 741-50.
4. Lemos PA, et al. *Am J Cardiol* 2005 ; 95 : 445-51.
5. Nakamura H, et al. *Atherosclerosis* 2009 ; 206 : 512-7.
6. Colhoun HM, et al. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 810-9.
7. Ridker PM, et al. *J Am Coll Cardiol* 2010 ; 55 : 1266-73.
8. Fassett RG, et al. *Atherosclerosis* 2010 ; 213 : 218-24.
9. Rahman M, et al. *Clin Nephrol* 2013 ; 80 : 235-48.
10. Kimura G, et al. *Clin Exp Nephrol* 2017 ; 21 : 417-24.
11. Kendrick J, et al. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 55 : 42-9.
12. Bianchi S, et al. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 565-70.
13. Tonelli M, et al. *Circulation* 2005 ; 112 : 171-8.
14. Rahman M, et al. *Am J Kidney Dis* 2008 ; 52 : 412-24.
15. Huskey J, et al. *Atherosclerosis* 2009 ; 205 : 202-6.
16. Amarenco P, et al. *Stroke* 2014 ; 45 : 2974-82.
17. Ohsawa M, et al. *Lipids Health Dis* 2015 ; 14 : 161.
18. Nakamura T, et al. *Diab Care* 2005 ; 28 : 2728-32.
19. Samuelsson O, et al. *Nephron* 1997 ; 75 : 286-94.
20. Smulders YM, et al. *Eur J Clin Invest* 1997 ; 27 : 997-1002.
21. Tonelli M, et al. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 1123-30.
22. Tonelli M, et al. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 832-9.
23. Ting RD, et al. *Diabetes Care* 2012 ; 35 : 218-25.

第9章 肥満・メタボリックシンドローム

CQ 1

CKD患者において肥満・メタボリックシンドローム (MetS) は、死亡、CVD、ESKD、CKD進行の危険因子か？

推奨 CKD患者において肥満は、死亡、CVD、ESKD、CKD進行の明らかな危険因子とはいえない。一方で、MetSは、死亡、CVD、ESKD、CKD進行の危険因子となる可能性がある **C なし**。

解説

肥満は、脂肪組織にトリグリセライドが過剰に蓄積した状態をあらわしている。肥満の判定にはBMI [体重(kg)/身長(m²)]が用いられている。わが国およびWHOの診断基準を示す(表1)。一方、MetSは、内臓脂肪蓄積が中心的な役割を果たし、高血糖や脂質代謝異常、血圧高値などのCVDの危険因子が重積した病態である。肥満およびMetSは、CVDやCKDの発症および進展の独立した危険因子であることが報告されている^a。

肥満

CKD患者において、肥満と死亡の関連についての観察研究は13編^{1~13}、CVDとの関連についての観察研究は5編あった^{1,2,9,10,14}。肥満が死亡やCVDの危険因子であるとの報告はほとんどなく、むしろ肥満で死亡が少なかったという報告が複数みられた。大規模な観察研究では、BMI 18.5~24.9の群と比較して、25.0以上の群で死亡・CVD死亡が少なかった¹。

CKDステージにより、肥満とESKDの関連が異なるという報告が1編あった。CKDステージG3aではBMI 30以上、35未満の群と比較して、25未満の群と45以上、50未満の群でESKDが多かったが、そのほかの群では変わらなかった。CKDステージG3bではリスクの上昇はみられなかった。CKDステージG4ではBMI 30以上、35未満の群と比較して、20以上、25未満の群でESKDが少なかったが、そのほかの群では変わらなかった³。そのほかの報告ではリスクの上昇はみられなかった^{4,6,7,10,14}。

肥満ではeGFRの低下速度が速いとの報告は1編のみあったが、BMI 25未満の群と25以上の群では有意差がなく、BMI 30未満の群と比較して、30以上の群で速かった¹⁵。そのほかの報告ではリスクの上

表1 肥満度分類

BMI(kg/m ²)	日本肥満学会	WHO
<18.5	低体重	Underweight
18.5≤~<25	普通体重	Normal range
25≤~<30	肥満(1度)	Pre-obese
30≤~<35	肥満(2度)	Obese class I
35≤~<40	肥満(3度)	Obese class II
40≤~	肥満(4度)	Obese class III

肥満(BMI≥25 kg/m²)は医学的に減量を要する状態とは限らない。

昇はみられなかった^{3,4,6,7}。ただし、IgA腎症に関しては肥満がCKD進行の危険因子になる可能性もあるが、2群に分けての検討であるので、痩せの影響の検討が不十分である^{16~18}。

以上より、CKD患者では肥満が、死亡、CVD、ESKD、CKD進行の明らかな危険因子とはいえない。死亡・CVDに関しては、肥満のほうが予後が良い可能性がある。一方でCKD患者では痩せが、死亡、CVD、ESKD、CKD進行の危険因子となる可能性がある。ただしBMIの分類が文献により相違があること、またわが国での研究がないため、これらの結果を日本人に適用するには注意が必要である。

なお、CKDにおけるCVDや死亡に対する肥満の影響を検討したメタ解析は2編あった^{b,c}。しかしながら、一般に種々の疾患における肥満の影響はU字状であり^d、CKDにおいても前述のようにU字状の影響が観察されるが、これらのメタ解析には正常と肥満の2群に分けた論文を検討対象に含め、そもそも肥満の影響は検討しても、痩せの影響は検討しておらず、前提とした仮説に問題があるため、本ガイドラインではエビデンスとしては取り上げないこととした。

MetS

MetSについては各国で診断基準に異なる点があるため、海外のデータをそのままわが国に適用することには問題があるものの、本CQでは国内・海外の報告も同様に取り上げる。

MetS合併のCKD患者において死亡リスクが上昇するという報告がある一方^{19,20}、CKDステージG3、4を対象としたNavaneethanらの後ろ向き観察研究では²¹、死亡リスクは上昇しないと報告されている。また主要心血管イベント発症および心血管死リスクの上昇に関与することに加え^{19,20,22,23}、PCI後のイベント発症リスクが上昇することも報告されている²⁴。

さらに、前述の研究²¹では、MetS合併によりESKDのリスクが上昇した。一方、正常体重群と比較してMetS合併の過体重(肥満1度)群、肥満(2度以上)群では、ESKDのリスクが顕著に上昇するが、MetSを合併しない過体重群、肥満群ではESKDのリスクが低下するという報告もあり²⁵、単純な肥満ではなく、MetSを合併する肥満の関与を示唆する。

CKDステージG1、2患者において、MetSの合併はCKD進行のリスクが上昇し、またMetSの構成因子が増加すればその傾向がさらに上昇する²⁶という報告がある一方、MetS合併のステージG1~3ではCKD進行の危険因子となるが、ステージG4、5では危険因子とはならないとする報告がある²⁷。同報告ではDMの有無でサブ解析されているが、DMを合併しないステージG1~3のみリスクが上昇し、DM合併症例ではCKDステージにかかわらずリスクは上昇しなかった。

以上よりCKD患者では、MetSが死亡、CVD、ESKD、CKD進行の危険因子となる可能性が高い。そのため**MetSを合併している場合は、食事・運動療法や生活習慣の改善を行い、減量することが望ましい**と思われる。ただし、前述のようにCKDとMetSとの関係性を検証した疫学研究では、MetSの定義・診断に多少の相違があり、MetSに合併するDM、高血圧などの交絡因子を調整すべき余地がある。よって因果

関係を一層明確にするうえで、これらの適正化が今後の検討課題といえる。

参考文献

- a. 日本肥満学会. 肥満症診療ガイドライン2016, ライフサイエンス出版, 2016.
- b. Ladhani M, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2017 ; 32 : 439-49.
- c. Ahmadi SF, et al. *Cardiorenal Med* 2015 ; 6 : 37-49.
- d. Prospective Studys Collaboration, Whitlock, et al. *Lancet* 2009 ; 373 : 1083-96.

引用文献

1. Navaneethan SD, et al. *Kidney Int* 2016 ; 89 : 675-82.
2. Huang JC, et al. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0126668.
3. Lu JL, et al. *J Am Soc Nephrol* 2014 ; 25 : 2088-96.
4. Huang WH, et al. *Medicine* 2014 ; 93 : e41.
5. Hanks LJ, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 2064-71.
6. Mohsen A, et al. *J Nephrol* 2012 ; 25 : 384-93.
7. Brown RN, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 2776-80.
8. Kramer H, et al. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 58 : 177-85.
9. Elsayed EF, et al. *Am J Kidney Dis* 2008 ; 52 : 49-57.
10. Madero M, et al. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 50 : 404-11.
11. Kwan BC, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 992-8.
12. Kovesdy CP, et al. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : 581-91.
13. Navaneethan SD, et al. *BMC Nephrol* 2014 ; 15 : 108.
14. Russo D, et al. *Blood Purif* 2014 ; 38 : 1-6.
15. Garland JS, et al. *J Ren Nutr* 2013 ; 23 : 4-11.
16. Berthouex F, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28 Suppl 4 : 160-6.
17. Kataoka H, et al. *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16 : 706-12.
18. Bonnet F, et al. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 37 : 720-7.
19. Kim CS, et al. *Metabolism* 2013 ; 62 : 669-76.
20. Chien KL, et al. *Atherosclerosis* 2008 ; 197 : 860-7.
21. Navaneethan SD, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 945-52.
22. Iwashima Y, et al. *Am J Hypertens* 2010 ; 23 : 290-8.
23. Johnson DW, et al. *Nephrology* 2007 ; 12 : 391-8.
24. Kunitani A, et al. *J Cardiol* 2013 ; 61 : 189-95.
25. Panwar B, et al. *Kidney Int* 2015 ; 87 : 1216-22.
26. Lin JH, et al. *Ren Fail* 2015 ; 37 : 29-36.
27. Lee CC, et al. *Clin Nephrol* 2011 ; 75 : 141-9.

CQ 2

肥満・メタボリックシンドロームを伴うCKD患者において、運動療法は推奨されるか？

推奨 運動療法は、CKD患者の減量および最高酸素摂取量の改善に有効であり、行うよう提案する。その適応および運動量は、それぞれの患者の臨床的背景を考慮して判断する **C 2**。

解説

メタボリックシンドローム (MetS) は、内臓脂肪の蓄積に伴って高血糖、脂質代謝異常、血圧高値などのCVDの危険因子が重積した病態であり、CKD患者における死亡、CVD、ESKDの危険因子である (本章CQ1参照)。食事療法や運動療法などによって内臓脂肪蓄積が減少することで、CKD患者の予後が改善することが期待される。本CQでは、SRの手法を用いて、肥満・MetSを伴うCKD患者に対する運動療法が健康障害の軽減・予防につながる可能性を評価した。文献検索の結果、CKD患者における運動療法 (有酸素運動) の有効性を評価したRCT 11編^{1~11}を評価対象にした。おもに欧米諸国からの報告であり、アジア人はほとんど含まれておらず、小規模かつ短期間の試験であった。

追跡期間が短いため、ESKDの発症はまれであり、ESKDに対する運動療法の影響を評価できなかった。そのほかの健康障害の指標に関するメタ解析の結果を **資料6** に示す。運動療法群において、有意な体重

の減少 **資料7** および最高酸素摂取量 (VO₂peak) の増加 **資料8** が認められた。VO₂peakはCKD患者における生存率の予測因子であることが報告されており^b、運動療法によるVO₂peakの増加は生存率の上昇につながる可能性が示唆される。内臓脂肪蓄積の指標である腹囲を評価している研究は少なく、運動療法が内臓脂肪蓄積に及ぼす影響は評価困難である。そのほかの指標も同様に報告数が少なく、今後さらなる検討が必要である。以上より、運動療法による減量効果およびVO₂peakの改善効果は明らかであるが、腎機能、CVD、死亡などのハードエンドポイントに対する効果はいまだ明らかではないため、エビデンスの強さをC、推奨の強さを2と判断した。

実際に運動療法を開始するときにはメディカルチェックを行い、①脳血管疾患の既往を有する患者およびその高リスク群では心疾患のスクリーニングを考慮し、②血圧管理不良 (≥180/100 mmHg) の患者では、服薬で血圧を管理したあとに運動療法を開始し、③運動部位の筋骨格系に急性炎症を認める患

表1 Metabolic equivalents (METs)

METs	生活活動	運動
1.0	安静座位	
2.0~2.9	ゆっくりした歩行 (≤53 m/分)、料理の準備、子どもと遊ぶ	ストレッチ、ヨガ、全身を使ったテレビゲーム、座ってラジオ体操
3.0~3.9	普通歩行 (67 m/分)、階段を下りる、楽に自転車に乗る (8.9 km/時)	ボーリング、ゴルフ (手引きカートを使って)、太極拳
4.0~4.9	やや速歩 (93 m/分)、階段を上る、自転車に乗る (16 km/時未満、通勤)	ラジオ体操、水泳 (ゆっくり背泳)、ゴルフ (クラブを担いで運ぶ)
5.0~5.9	かなり速歩 (107 m/分)	野球、水泳 (ゆっくり平泳ぎ)、スキー、バドミントン
6.0~6.9	スコップで雪かきをする	ゆっくりジョギング、水泳 (のんびり泳ぐ)、バスケットボール、山を登る (≤4.1 kgの荷物を持って)
7.0~7.9	農作業 (干し草をまとめる、納屋の掃除)	ジョギング、サッカー、スキー、スケート、エアロビクス、山を登る (約4.5~9.0 kgの荷物を持って)

厚生労働省 健康づくりのための身体活動基準2013 (http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/undou/index.html) より作成

者では改善してから運動を開始すべきである^a。安全性を考慮し、**初期の運動強度は低(<3 METs)～中等度(3～6 METs)に設定し、十分慣れれば徐々に中等度以上の運動を考慮するよう提案する(表1)**。

しかしながら、運動は継続することがもっとも重要であり、運動の種類に拘るよりも、習慣化できる運動の種類を自主的に選択できるように指導することが肝要である。減量の目標値に関して、肥満症診療ガイドライン2016^aでは、**3%以上の体重減少が脂質異常、耐糖能異常、肝機能異常の改善につながり、5%以上の体重減少が高血圧、高尿酸血症の改善につながるため、「現体重の3%以上の体重減少」が減量治療の目標に設定されており、CKD患者においても参考になるだろう。**

参考文献

a. 日本肥満学会編. 肥満症診療ガイドライン2016, ライフ

サイエンス出版, 2016.

b. Ting SM, et al. J Am Soc Nephrol 2014 ; 25 : 187-95.

引用文献

1. Leehey DJ, et al. Cardiovasc Diabetol 2009 ; 8 : 62.
2. Gregory SM, et al. Growth Horm IGF Res 2011 ; 21 : 51-6.
3. Mustata S, et al. Int Urol Nephrol 2011 ; 43 : 1133-41.
4. Headley S, et al. Med Sci Sports Exerc 2012 ; 44 : 2392-9.
5. Baria F, et al. Nephrol Dial Transplant 2014 ; 29 : 857-64.
6. Headley S, et al. Am J Kidney Dis 2014 ; 64 : 222-9.
7. Aoike DT, et al. Int Urol Nephrol 2015 ; 47 : 359-67.
8. Van Craenenbroeck AH, et al. Am J Kidney Dis 2015 ; 66 : 285-96.
9. Greenwood SA, et al. Am J Kidney Dis 2015 ; 65 : 425-34.
10. Howden EJ, et al. Am J Kidney Dis 2015 ; 65 : 583-91.
11. Leehey DJ, et al. Am J Nephrol 2016 ; 44 : 54-62.

前文

本章と「腎疾患患者の妊娠：診療ガイドライン2017」との関係

妊娠という生命現象は、多くの臓器の生理的な変化を伴うことはよく知られている。特に腎臓では、体液量の増加、血管抵抗の減少などを介して、正常妊娠維持のためにダイナミックな変化が起こる。妊娠前に異常のない女性でも、ある一定の割合(定義や母集団によって異なるが約10%前後)で妊娠高血圧症候群が発症し、その一部は重症化する。

一方、自己免疫疾患や原発性糸球体腎炎などは若年女性でも多い疾患であり、CKDなどの腎疾患を持ちながら、妊娠・挙児を希望する症例は少なくない。腎疾患を持つ女性の妊娠のリスクや合併症、薬剤使用、血圧コントロールなどについて、腎臓専門医・専門医療機関への紹介も含めて相談を受けることも多いと思われる。これに対応する手引きとして、2007年に日本腎臓学会から、「腎疾患患者の妊娠：診療の手引き」が発刊されている。この手引きは原疾患別に記載され、妊娠高血圧症候群などの合併症、妊娠時の食事や使用できる薬物も示されており、妊娠を希望する、もしくは妊娠中の腎疾患患者の診療、および他科からのコンサルト対応の参考となっていた。そのうちCKDのステージ分類が普及し、意思決定に際しての基本的な考え方の変化、また疾患によっては使用薬剤の変遷などがあり、新たにガイドラインを改訂する必要性が生じた。このような状況の下、日本腎臓学会学術委員会「腎疾患患者の妊娠：診療の手引き」改訂小委員会が組織された。作成に際して、この領域におけるレベルの高いエビデンスが不十分であることは予想されたが、あえて“手引き”ではなく“ガイドライン”とした。日常診療におけるクリニカルクエスチョンを取り上げ、それに答える形式をとることとし、「腎疾患患者の妊娠：診療ガイドライン2017」^aを作成した。

妊娠高血圧の一般的な事項に関しては、日本妊娠高血圧学会から詳細な診療指針が2015年に発刊されており、そちらも参考にさせていただきたい^b。また日本高血圧学会からもガイドラインが発刊され、妊娠中の降圧薬使用に関して詳細な説明がある^c。できるだけ重複を避けるため、「腎疾患患者の妊娠：診療ガイドライン2017」はあくまで“腎疾患患者の妊娠”に焦点を絞り、おもな利用者は腎臓専門医を想定している。内容としては腎疾患患者が妊娠した場合、CKD重症度および腎疾患別の注意点や透析患者、腎移植患者のリスク、また妊娠中の腎機能評価、降圧薬の使用、免疫抑制薬の使用、産後の腎機能予後などについてクリニカルクエスチョンとして取り上げている。

今回のCKD診療ガイドライン改訂に際しては、かかりつけ医も対象としていることから、CKD患者から相談された場合を想定し、CQは2つに絞った。

CQ1 CKD患者の妊娠は合併症(妊娠高血圧腎症、早産、胎児死亡など)のリスクが高いか? の詳細については、「腎疾患患者の妊娠：診療ガイドライン2017」を参照していただきたい。

CQ2 CKD患者の妊娠時において推奨される降圧薬は何か? の詳細については、「妊娠高血圧症候群の治療指針2015」, 「高血圧治療ガイドライン2014」を参照していただきたい。

参考文献

- a. 日本腎臓学会学術委員会 腎疾患患者の妊娠：診療の手引き改訂委員会編. 腎疾患患者の妊娠：診療ガイドライン2017, 診断と治療社, 2017. <https://cdn.jsn.or.jp/data/jsn-pregnancy.pdf> 2018.4.6 アクセス
- b. 日本妊娠高血圧学会編. 妊娠高血圧症候群の診療指針2015—Best Practice Guide—, メジカルビュー社, 2015. http://minds4.jcqh.or.jp/minds/hypertension_in_pregnancy/hypertension_in_pregnancy.pdf 2018.4.6 アクセス
- c. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編. 高血圧治療ガイドライン2014, ライフサイエンス出版, 2014. https://www.jpnh.jp/data/jsh2014/jsh2014v1_1.pdf 2018.4.6 アクセス

CQ 1

CKD患者の妊娠は合併症(妊娠高血圧腎症, 早産, 胎児死亡など)のリスクが高いか?

推奨 CKDステージG1から妊娠合併症(妊娠高血圧腎症, 早産, 胎児死亡など)のリスクは上昇し, ステージが進行するほどそのリスクは高まる **C 1**.

解説

CKD患者の妊娠時のリスクに関するSRによると, CKD合併妊娠は妊娠高血圧症候群, 妊娠高血圧腎症, 子癇, 早産のイベント数がCKD非合併妊娠と比較して多い^{1,2}.

CKD重症度分類によるリスクの違いについてはGFR区分のみの評価であるが, ステージG1でもコントロール群に比較し, 帝王切開率, 早産率, NICU入室率が高く, 出生体重は少なかった. CKDステージの進行につれて, その割合も高くなった³. また帝王切開, 早産, 胎児発育遅延, NICU入院, 新規高血圧発症, 新規蛋白尿出現, CKD重症度悪化をアウトカムとして検討した結果では, CKDが重症であるほど中等度, 重度の複合アウトカムが多かった⁴.

出産後の腎機能に関する報告では, 出産後に移植あるいは透析導入が5.8%, 腎機能悪化が25%であった. ロジスティック回帰分析では, 腎機能悪化の要因として, 腎炎, 妊娠前からの有意な尿蛋白, 抗血小板薬治療があげられている. ROC解析では, 妊娠前eGFR>75は出産後の腎機能低下の危険因子とならなかった⁵.

IgA腎症に関しては, eGFR<45のほぼ半数が出産5年後に明らかに腎機能が低下していたとする報告⁶がある. またIgA腎症患者を妊娠出産群, 妊娠出産なし群にわけ, 10年間の腎機能を追跡した検討では, 10年間の腎機能低下速度に両群間で有意差はなく, 妊娠の有無は影響を与えなかった⁷. 腎機能予後は妊娠に影響されない可能性が高く, 1g/日以上 of 蛋白尿のほうが腎機能低下に関連していた.

以上より, CKDステージG1でも母体の合併症発生や早産のリスクは高く, さらにステージが進行す

るほどリスクが上昇する. また, GFR低下は出産後にさらに腎機能が低下する危険因子である. その他, 蛋白尿の有無や程度によるリスク評価についてなど, 詳細に関しては「腎疾患患者の妊娠: 診療ガイドライン2017」を参照してほしい^a.

これらはいずれも観察研究の結果であり, エビデンスレベルは高くない. 妊娠出産は個人の意思を十分に尊重すべき問題と考えるため, 妊娠を希望するCKD患者に対しては上記のリスクについて説明し, 妊娠に適した時期や妊娠した場合の予後について患者および家族と相談することが重要である. 妊娠した場合は, CKDが軽度でも妊娠における合併症のリスクが上昇するという認識をもち, 腎臓専門医・専門医療機関と産科医の連携の下で診療するのが望ましい.

参考文献

- a. 日本腎臓学会学術委員会 腎疾患患者の妊娠: 診療の手引き改訂委員会編. 腎疾患患者の妊娠: 診療ガイドライン2017. 診断と治療社, 2017. <https://cdn.jsn.or.jp/data/jsn-pregnancy.pdf> 2018.4.6アクセス

引用文献

1. Navis IF, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 2587-98.
2. Zhang JJ, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2015; 10: 1964-78.
3. Piccoli GB, et al. Nephrol Dial Transplant 2012; 27: iii111-8.
4. Piccoli GB, et al. J Am Soc Nephrol 2015; 26: 2011-22.
5. Fukasawa Y, et al. Taiwan J Obstet Gynecol 2016; 55: 166-70.
6. Shimizu A, et al. Intern Med 2015; 54: 3127-32.
7. Limardo M, et al. Am J Kidney Dis 2010; 56: 506-12.

CQ 2

CKD患者の妊娠時において推奨される降圧薬は何か？

推奨 CKD患者に限らず、妊娠中に使用できる降圧薬は、メチルドパ、ラベタロール、ヒドアラジンであり、妊娠20週以降であれば徐放性ニフェジピンが使用できる。妊娠が判明した時点でACE阻害薬、ARBは使用しない **D 2**。

解説

わが国で添付文書上、妊娠中に使用でき、「高血圧治療ガイドライン2014」^aおよび「妊娠高血圧症候群の治療指針2015」^bに記載されている薬剤は、メチルドパ、ラベタロール、ヒドアラジン、徐放性ニフェジピン(妊娠20週以降)である。各薬剤の使い分けに関して、緊急時に使用する薬剤の報告^{1,2}やほかの研究の二次解析の報告^{3,4}などがみられるが、薬剤選択において厳密なRCTはなく、比較する薬剤も報告により異なるため、一定した見解は得られない。

静注降圧薬は、経口薬で降圧が不十分な場合、もしくは分娩時の緊急性高血圧の降圧に用いる。静注薬は、ニカルジピン、ニトログリセリン、ヒドアラジンをを用いる。その場合、産科医のもとで、胎児心拍モニタリングを行う。

腎疾患患者には、降圧および尿蛋白減少、腎保護作用を目的としてRA系阻害薬が用いられることが多い。妊娠中期以降のこれらの内服は児への薬理作用により、児の腎機能障害、羊水減少、死産、発育遅延などが認められるため、禁忌である⁵。胎児への安全性を鑑み、妊娠可能な女性へのRA系阻害薬の投与には慎重になるべきであり、妊娠を希望した時点で薬剤の変更を考慮する。内服中の患者への妊娠に関する十分な教育も必要であり、内服中に妊娠が明らかとなった場合は可及的速やかに中止する。一方、腎保護作用を期待して内服継続している患者にとっては、妊娠を希望した時点での薬剤の変更は腎機能悪化の不利益を被る可能性もあり、**RA系阻害薬の催奇形性はほかの降圧薬とほぼ同等で、妊娠初期に中止することにより児の予後に差はない**⁶とい

う十分な説明のうえ、妊娠成立まで継続することも選択肢の1つである。詳細に関しては「腎疾患患者の妊娠：診療ガイドライン2017」を参照してほしい^c。

妊娠高血圧症候群では、**血圧160/110 mmHg以上の重症高血圧で降圧療法が必要とされ、降圧目標は140~159/90~109 mmHgとされている**。治療の詳細に関しては、これらのガイドライン^{a,b,d}を参照してほしい。

参考文献

- a. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編. 高血圧治療ガイドライン2014, ライフサイエンス出版, 2014. https://www.jpnsh.jp/data/jsh2014/jsh2014v1_1.pdf 2018.4.6アクセス
- b. 日本妊娠高血圧学会編. 妊娠高血圧症候群の診療指針2015—Best Practice Guide—, メジカルビュー社, 2015. http://minds4.jcqh.or.jp/minds/hypertension_in_pregnancy/hypertension_in_pregnancy.pdf 2018.4.6アクセス
- c. 日本腎臓学会学術委員会 腎疾患患者の妊娠：診療の手引き改訂委員会編. 腎疾患患者の妊娠：診療ガイドライン2017, 診断と治療社, 2017. <https://cdn.jsn.or.jp/data/jsn-pregnancy.pdf> 2018.4.6アクセス
- d. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会 編. 産婦人科診療ガイドライン 産科編2017, 日本産科婦人科学会事務局, 2017.

引用文献

1. Rezaei Z, et al. Acta Med Iran 2011 ; 49 : 701-6.
2. Baggio MR, et al. Ultrasound Med Biol 2011 ; 37 : 53-8.
3. Magee LA, et al. BJOG 2016 ; 123 : 1143-51.
4. Magee LA, et al. BJOG 2016 ; 123 : 1135-41.
5. Bullo M, et al. Hypertension 2012 ; 60 : 444-50.
6. Porta M, et al. Diabetologia 2011 ; 54 : 1298-303.

CQ 1

小児を対象とした3歳児検尿および学校検尿は推奨されるか？

推奨 3歳児検尿および学校検尿は、小児CKD患者の早期発見に貢献し、小児腎臓病に対する早期治療と適切な管理を可能にすることから推奨される **D 2**.

解説

学校検尿の評価に関するエビデンスの高い報告例がないなか、CKD診療ガイドライン2013では小児CKDの早期発見と予後改善に寄与することが示されている^{a1~11}。2013年以降においても小児CKD患者において3歳児検尿と学校検尿の有効性を検討したRCTは存在せず、CKDの発見、予後改善に関する観察研究のみが認められた^{12,13}。ここでは、これらの知見とCKD診療ガイドライン2013、「小児の検尿マニュアル」や最近の総説などを参考に解説する。

1. CKDの発見

学校検尿後に精密検診まで至った有所見者の頻度は、全国調査で小学生では血尿0.27%、蛋白尿0.12%、血尿+蛋白尿0.02%、中学生では血尿0.36%、蛋白尿0.44%、血尿+蛋白尿0.06%であり、3歳児検尿においても慢性腎炎や先天性腎尿路異常の発見例が報告されている^{b,1,2,13}。IgA腎症や膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)では、それぞれ全体の70~80%、70~95%の患児がこれら検尿システムにて発見されており、その多くがCKDステージ早期での発見である^{ab}。新たなエビデンスレベルの高い報告はなかったが、観察研究では3歳児検尿および学校検尿は小児CKD患者の早期発見に貢献することが示されている^{1,11}。

2. CKDの予後改善

学校検尿は、慢性糸球体腎炎患児に対する疾患の早期発見・治療という点からその予後改善に大きく貢献している。IgA腎症患児においては、その70~80%の患児が無症候性血尿/蛋白尿として早期発見され、重症度による層別化した治療を施行することで欧米の報告と比較して短期・長期予後ともに改善

が認められている^{a,3}。またMPGNでは、学校検尿で発見された患児では有症状の患児と比較して予後が良好で腎死例がないことが示された^{4,12}。さらに、韓国や台湾でも学校検尿が施行されており、施行前と比較して腎死例の減少が指摘されている^{8,10}。また、直接的なエビデンスはないものの成人CKDへの影響として、1983~1999年までのわが国と米国でRRTを施行された腎死患者を比較した検討では、わが国での透析導入時の患者年齢が高いことや45歳未満の慢性糸球体腎炎による患者数の減少が示されている¹³。さらに、わが国では慢性糸球体腎炎に起因した小児透析導入数は減少しており^c、これらの報告より学校検尿による早期発見と適切な管理が腎死率の低下に寄与している可能性が示唆される。

3. 費用対効果に関して

学校検尿や3歳児検尿に関する費用対効果分析として新たなエビデンスレベルの高い報告はなく、いまだに議論されている^{d~f}。今後、実際に検尿システムを継続しているわが国においては、システムの再評価のためにデータベースの構築と長期予後の追跡調査、長期的な費用対効果・費用対便益の評価を行う必要がある。

参考文献

- a. 日本小児腎臓病学会編. 小児の検尿マニュアル, 2015.
- 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2013. 東京医学社, 2013. https://cdn.jsn.or.jp/guideline/pdf/CKD_evidence2013/all.pdf 2018.4.6アクセス
- c. 服部元史. 大阪透析研会誌2015; 33: 91-5.
- d. Kaplan RE, et al. Pediatrics 1997; 100: 919-21.
- e. Sekhar DL, et al. Pediatrics 2010; 125: 660-3.
- f. 村上睦美, 他. 小児内科2005; 35: 853-56.

引用文献

1. Murakami M, et al. *Pediatr Nephrol* 1991 ; 5 : 50-3.
2. Murakami M, et al. *Kidney Int Suppl* 2005 ; 94 : S23-7.
3. Kamei K, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1301-7.
4. Yanagihara T, et al. *Pediatr Nephrol* 2005 ; 20 : 585-90.
5. Cho BS, et al. *Pediatr Nephrol* 2001 ; 16 : 1126-8.
6. Lee YM, et al. *Acta Paediatr* 2006 ; 95 : 849-53.
7. Park YH, et al. *Pediatr Nephrol* 2005 ; 20 : 1126-30.
8. Lin CY, et al. *Pediatr Nephrol* 2000 ; 14 : 953-9.
9. Al-kaabi A, et al. *J Trop Pediatr* 2012 ; 58 : 81-4.
10. Kawasaki Y, et al. *Arch Dis Child* 2002 ; 86 : 21-5.
11. Yamagata K, et al. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : 433-43.
12. Yanagihara T, et al. *Pediatr Int* 2015 ; 57 : 354-8.
13. Cho BS, et al. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17 : 205-10.

CQ 2

小児CKDはCVDの危険因子となるか？

推奨 小児CKDはCVDの危険因子となる可能性がある **C** なし.

解説

小児CKD患者は、CVDの危険因子となり基礎疾患(糖尿病や脂質異常症など)の有病率が成人と比較して少ない。一方、高血圧、CKD-MBD、慢性炎症などは小児CKDの合併症としても一般的である。そのため、小児CKD患者におけるCVDの危険因子については成人と区別して独自に検討することが重要である。

文献検索では、曝露群を小児保存期CKD、対照群を健常児、アウトカムをCVD発症とした研究を対象として行ったところ、得られたものは観察研究に限られていた。そのなかでも、CVD発症に伴う死亡や入院といった重篤なアウトカムについての記述は限られており、Scavardaらの報告でも、対象とした30名の小児保存期CKD患者のなかで死亡、入院した者はいなかったという結果であった。そのほかに、心室肥大^{1,2}、左室重量係数^{1~3}、心拡張能障害¹、頸動脈石灰化²、動脈硬化^{2,4}、不整脈⁵などについて検討

した研究を抽出したところ、多くの研究で健常児と比較して有意差が認められ、これらの事象について小児CKDが発症の危険因子になり得ることが示唆される。しかし、いずれの報告も横断研究であり交絡因子の調整が不十分などの理由もあってエビデンスレベルは低いと考えられた。

以上より、小児CKDはCVDの危険因子となる可能性がある、とするにとどめた。

参考文献

なし

引用文献

1. Scavarda VT, et al. Echocardiography 2014 ; 31 : 1131-7.
2. Sozeri B, et al. Pediatr Cardiol 2010 ; 31 : 821-8.
3. Raimondi F, et al. Pediatr Nephrol 2009 ; 24 : 2015-22.
4. Bakiler AR, et al. Pediatr Nephrol 2007 ; 22 : 1911-9.
5. Polak-Jonkisz D, et al. J Electrocardiol 2009 ; 42 : 165-71.

CQ 3

低出生体重・早期産・胎児発育不全はCKDの危険因子として扱うべきか？

推奨 低出生体重・早期産・胎児発育不全は将来のCKD発症と関連するため、危険因子として扱うことを推奨する **B 1**.

解説

胎内環境の代替マーカーである出生体重が低いほど2型DM, 虚血性心疾患などの慢性疾患の発症リスクが高いことがBarkerらによって報告されており, 現在ではより包括的なDevelopmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 仮説として集約されている。近年, CKDもその起源が胎児期にあるのではないかと想定されている。ネフロンは胎生8週から形成され36週頃までに完成するとされ, その約60%は妊娠後期に形成される^a。したがって胎内環境はネフロンの形成に深くかかわっていることが想定される。古典的教科書には, ネフロンの主要構成要素である糸球体が片腎当たり約100万個存在すると記載されているが, 出生体重と糸球体の数には正の相関があり, 出生体重が1kg増えると糸球体が約25万個増える。すなわち, 早産低出生体重児は出生時のネフロン数が満期産児と比較して少ないため1つ当たりの糸球体に過剰負荷がかかり, 結果として糸球体傷害を招くことになる。これが負の連鎖となって最終的にCKDの発症につながると考えられている^b。したがって, 出生割合が年々増加し, 現在約10%に達しているわが国の早産低出生体重児を今後注意深く観察していく必要がある。

アウトカム時期を小児期に焦点を当てて文献検索を行った場合, 腎機能低下の観察研究が11編^{1~11}, 蛋白尿あるいはアルブミン尿の観察研究が4編みつかった^{12~15}。全15編中13編の研究において, 低出生体重・早期産・胎児発育不全がアウトカムと関連していた。Vikseら¹はノルウェーの出生コホートを解析し, 正常出生体重児と比較して出生体重が10%タイル以下であった児は0~14歳時のESKDの相対リスクが2.5($P<0.001$)であると報告した。さらに, わが国においてもHiranoら²が小児CKDデータベー

スを解析し, 小児期(3カ月~15歳)発症CKDと低出生体重・早期産・胎児発育不全いずれにも強い関連があると報告した(RR: 4.10, 4.73, 4.40)。そのほかの11編も症例数が少ないものの低出生体重・早期産・胎児発育不全のいずれかがアウトカムと関連していた。一方で, 2編の観察研究では有意差が認められなかった。以上のように小児期のCKDのみに焦点を当てると, 結果にもばらつきが認められ, メタ解析も行われていなかった。しかし, 成人期までアウトカム時期を延長すると低出生体重・早期産・胎児発育不全とCKD発症との強い関連がメタ解析で認められた¹⁶。Whiteら¹⁶は低出生体重と成人発症CKDとの関連文献32編のメタ解析を行い, 低出生体重で出生した児がのちにCKDを発症するリスクは正常体重児の1.73倍[95%CI 1.44~2.08]であった。したがって, これらの危険因子が, 最終的な成人CKDに関与していることは明らかと思われる。

参考文献

- a. Hinchliffe SA, et al. *Lab Invest* 1991; 64: 777-84.
- b. Zandi-Nejad K, et al. *Hypertension* 2006; 47: 502-8.

引用文献

1. Vikse BE, et al. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 151-7.
2. Hirano D, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 1895-900.
3. Nishizaki N, et al. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 642-8.
4. Hsu CW, et al. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 2105-11.
5. Keijzer-Veen MG, et al. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2762-8.
6. Cassidy-Bushrow AE, et al. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1317-23.
7. Khalsa DD, et al. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 1509-16.
8. Yamamura-Miyazaki N, et al. *Nephrology(Carlton)* 2017; 22: 463-9.
9. Franke D, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:

- 3918-24.
10. Kwinta P, et al. *Pediatr Nephrol* 2011 ; 26 : 1095-103.
 11. Gunay F, et al. *Eur J Pediatr* 2014 ; 173 : 751-6.
 12. Salgado CM, et al. *Clin Nephrol* 2009 ; 71 : 367-74.
 13. Ramirez SP, et al. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : 1045-54.
 14. Hayashi A, et al. *Pediatr Int* 2014 ; 56 : 860-4.
 15. Zanardo V, et al. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015 ; 28 : 362-5.
 16. White SL, et al. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 248-61.

CQ 4

小児CKDに運動は推奨されるか？

推奨 小児CKDでは、QOL、運動機能、呼吸機能の点から、軽度～中等度の運動を行うよう提案する **C 2**.

解説

小児CKD患者における運動の有用性に関して検索した結果、529編が検出された。そのうち、運動介入の有無によって比較したRCTはなかった。そこで、運動負荷もしくは日常生活での運動量の違いについて検討した研究を採用した。対象を保存期腎不全に限定すると論文数に乏しかったため、透析患者や腎移植後患者も対象に含め、最終的に7編を採用した。アウトカムを健康関連QOL(HRQOL)とした論文が3編¹⁻³、ピーク酸素摂取量とした論文が2編^{3,4}、そのほかをアウトカムとした論文が3編⁵⁻⁷あった。介入研究における介入の内容としては、歩行数の指示²、12週間の運動プログラム³、透析中のエルゴメーター^{4,6}であったが、非介入群との比較はなかった。

SRの結果、軽度から中等度の運動は、小児CKD患者のHRQOLや運動機能、呼吸機能を改善していた。いずれの研究も観察期間が短く、運動による腎機能や蛋白尿への影響について検討したものはなかった。成人も含めた腎疾患に対する運動についての既報を網羅した総説^aでも、運動が長期的に腎機能を低下させるというエビデンスはなく、むしろ運動は蛋白尿や腎機能を悪化させることなく患者のQOLを改善することが示されている。そこで、高いエビデンスには乏しいものの、本ガイドラインでは小児CKD患者にも適度な運動を提案するものとする。

一方で、小児CKD患者における至適運動範囲を示した研究は検出できなかった。小児CKD領域で許容

される運動内容について言及したものは「学校検尿のすべて 平成23年度改訂」^bのみであり、本ガイドラインでもこれに準ずることにしたが、この点についてはさらに検討が必要と考えている。慢性腎不全(血清Cr値が各年齢における正常値の2倍以上か透析中のもの)では、症状が安定していれば中等度の運動まで許容されている。中等度の運動とは同年齢の平均的児童生徒にとって少し息がはずむが、息苦しくはない程度の運動であり、パートナーがいれば楽に会話ができる程度の運動である。血清Cr値が各年齢の正常値の2倍以下であった場合は、運動制限は不要とされている^c。

参考文献

- a. 山川 聡, 他. 日児腎誌2012; 25: 19-26.
- b. 日本学校保健会編. 学校検尿のすべて 平成23年度改訂, 日本学校保健会, 2012.
- c. 日本小児腎臓病学会. ガイドライン・調査活動「学校検尿のすべて」指導区分の変更. http://www.jspn.jp/file/pdf/20120620_01.pdf 2018.2.3アクセス

引用文献

1. Hamiwka LA, et al. *Pediatr Transplant* 2009; 13: 861-7.
2. Akber A, et al. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1395-402.
3. van Bergen M, et al. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 619-22.
4. Paglialonga F, et al. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 431-8.
5. Lubrano R, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1677-81.
6. Goldstein SL, et al. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 833-9.
7. Tancredi G, et al. *Ital J Pediatr* 2016; 42: 43.

CQ 5

小児CKDにたんぱく質摂取制限は推奨されるか？

推奨 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、行わないよう提案する **B 2**.

解説

成人領域ではCKDの進行抑制のためにたんぱく質摂取制限が行われているが、小児CKD患者では一般的ではない。そこでSRを行ったところ、小児CKDに対するたんぱく質摂取制限は成長に対して有意な悪影響は及ぼさないものの、腎機能障害の進行を抑制する明らかな効果は認められなかった。したがって、小児CKDに対するたんぱく質摂取制限を行わないよう提案することとした。

1. 腎機能障害の進行抑制

小児CKDを対象にたんぱく質摂取制限を検討した論文を検索したところ、腎機能障害進行抑制をアウトカムとしたものはRCTが3編、観察研究が4編あった。もっとも大規模なRCTはWingenらによるもので、2年間の観察期間においてCCrの低下度にはたんぱく質摂取量を0.8~1.1 g/kg/日に制限した群とコントロール群との間で有意差を認めなかった¹。そのほかの2編でも、乳幼児を含む小児CKDを対象としたRCTで、同様の結果が報告されている^{2,3}。2007年のコクランレビューでも、Wingenらの報告¹を含む2編を引用して、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明らかな効果はないと結論した⁴。ただし、Wingenらの報告¹では結果として十分なたんぱく質摂取制限になっていない可能性がある。また、観察研究や非比較試験においては、たんぱく質摂取制限によって腎機能障害の進行が抑制できたとするもの^{4,5}と抑制できなかったとするもの⁶があり、結果は一貫していなかった。RRTの開始遅延を主要アウトカムとした論文はなかったが、1編のRCTで記載があり、たんぱく質摂取制限群とコントロール群で観察期間内にESKDに至った症例数に有意差はなかった¹。

2. 成長障害

成長障害をアウトカムとした論文を検索したところ、RCT 3編、観察研究4編が検出された。このうち1編のRCTにおいてたんぱく質摂取制限群で有意に身長のSDスコアが小さかったが³、それ以外の報告においては成長への悪影響は認められなかった^{1,2,4-7}。

3. たんぱく質摂取量の目標

具体的なたんぱく質摂取量の推奨を行うにはエビデンスが不足しているが、小児CKDにおいてはたんぱく質摂取制限が勧められないことと、「K/DOQIガイドライン」^bや「慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014年版」^cを参考にすると、「日本人の食事摂取基準(2015年版)」の推奨量^dを目安とするのが妥当と考えられる **資料9**。ただし、この推奨量は平均的な日本人小児の実際のたんぱく質摂取量より少ないと考えられ、これを目標とする場合は事実上のたんぱく質摂取制限となり得る。一方で、進行したCKD患者にみられる高リン血症や高窒素血症に対しては、推奨量以上のたんぱく質摂取は控えるように栄養指導を行う必要がある。

参考文献

- a. Chaturvedi S, et al. Cochrane Database Syst Rev 2007; 17: CD006863.
- b. K/DOQI Work Group. Am J Kidney Dis 2009; 53 (Suppl2): S11-104.
- c. 日本腎臓学会編. 慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014年版, 東京医学社, 2014. <https://cdn.jsn.or.jp/guideline/pdf/CKD-Dietaryrecommendations2014.pdf> 2018.4.6アクセス
- d. 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準(2015年版) www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/eiyuu/syokujiki_kijyun.html 2017.12.7アクセス

引用文献

1. Wingen AM, et al. Lancet 1997 ; 349 : 1117-23.
2. Kist-van Holthe tot Echten JE, et al. Arch Dis Child 1993 ; 68 : 371-5.
3. Uauy RD, et al. Pediatr Nephrol 1994 ; 8 : 45-50.
4. 服部元史. 日小児会誌 1992 ; 96 : 1046-57.
5. 伊藤 拓, 他. 小児腎不全研究会誌 1992 ; 12 : 268-70.
6. Sahpazova E, et al. Pediatr Nephrol 2006 ; 21 : 1879-83.
7. Jureidini KF, et al. Pediatr Nephrol 1990 ; 4 : 1-10.

CQ 6

小児CKDに予防接種は推奨されるか？

推奨 小児CKD患者は感染症に罹患しやすく重症化が懸念されるため、予防接種を行うよう推奨する **C 2**.

解説

小児CKD患者は、一般に低栄養状態や尿毒症に起因する低免疫状態であり、腎移植患者を含む副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬で治療中の患者と同様に感染症罹患時に重症化することが懸念される。感染症は予後を左右する重要な因子であり^{a~d}、ワクチンで予防可能な感染症については小児CKD患者において健常児以上に接種を行う必要がある。CKD診療ガイドライン2013においても、小児CKD患者に対して副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬を使用中でなければワクチン接種を推奨している。本CQでは最近の知見と近年のガイドライン^{e~g}や総説^{a~d}を参考に、小児CKD患者に対する予防接種について検討した。

1. 予防接種の効果と安全性

各ワクチンで抗体価の獲得率、上昇度、維持期間、副作用について検討した観察研究では、小児CKD患者において不活化ワクチン・生ワクチンともに抗体獲得率は健常児と遜色なく、安全性についても問題はなかった^{b~i,1~10}。しかし、小児CKD患者では抗体維持期間が短い傾向にあり、特に腎移植患者では抗体価の測定と必要に応じ追加接種を検討する必要がある^{b~d,2,6~8}。予防接種の疾病予防効果については報告が少なく評価は困難であるが、腎移植前の水痘ワクチン接種によって、腎移植後の水痘発症が減少すると報告されている¹¹。

2. 不活化ワクチン

不活化ワクチン(DPT-IPV, 日本脳炎, インフルエンザ, 肺炎球菌(13価結合体・23価多糖体), インフルエンザ菌b型, B型肝炎など)は、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬で治療中であっても有効か

つ安全に接種することが可能である^{b~d,1,2,4,6,8~10}。

そのため小児CKD患者では、日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュールを参考に接種することを推奨する。低免疫状態では、特にインフルエンザウイルス感染症の重症化などの危険性がありワクチン接種を推奨する^{e~i}。しかし、原疾患の症状増悪期や高用量副腎皮質ステロイド薬投与中は、疾病の流行状況や副腎皮質ステロイド薬の減量予定を考慮し接種時期を検討する必要がある^{e,g,h}。また、腎移植後に抗体価が低下することが確認されており^{2,6,8}、可能であれば数年で抗体価を測定し追加接種を行うことが望ましい。

3. 生ワクチン

小児CKD患者に対し、生ワクチン(麻しん, 風しん, ムンプス, 水痘, BCGなど)も不活化ワクチン同様に安全に接種することが可能であり接種を推奨する^{3,5~7,10}。しかし、免疫抑制薬使用中および中止後3カ月以内や副腎皮質ステロイド薬使用中は原則として推奨しない^{b~i}。したがって腎移植を予定している小児CKD患者では、少なくとも腎移植3カ月前までに可能な限り多くの生ワクチンを接種しておくことが重要である。副腎皮質ステロイド薬については、欧米のガイドラインではプレドニゾロン換算1 mg/kg連日(20 mg/日未満)または2 mg/kg隔日(40 mg隔日未満)投与以下での生ワクチン接種は可能としており^{e,f,h,i}、水痘など感染時に重篤化が予想される疾患では、有益性が不利益を上回る場合にワクチン接種を考慮する。

参考文献

- a. Dalrymple LS, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2008 ; 3 : 1487-93.

- b. Esposito S, et al. *Vaccine* 2014 ; 32 : 6601-6.
- c. Neu AM. *Pediatr Nephrol* 2012 ; 27 : 1257-63.
- d. Kausz AT, et al. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006 ; 13 : 209-14.
- e. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*(2011)2012 ; 2 : 163-71.
- f. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013 ; 1 (Suppl) : 5-14.
- g. 日本小児感染症学会監. 小児の臓器移植および免疫不全状態における予防接種ガイドライン2014, 協和企画, 2014.
- h. Beck L, et al. *Am J Kidney Dis* 2013 ; 62 : 403-41.
- i. Inker LA, et al. *Am J Kidney Dis* 2014 ; 63 : 713-35.
- 4.
- 2. Sheth RD, et al. *Pediatr Nephrol* 2014 ; 29 : 2029-37.
- 3. Mori K, et al. *Pediatr Int* 2009 ; 51 : 617-20.
- 4. Vieira S, et al. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 83-9.
- 5. Furth SL, et al. *Pediatr Nephrol* 2003 ; 18 : 33-8.
- 6. Laube GF, et al. *Pediatr Nephrol* 2002 ; 17 : 638-42.
- 7. Webb NJ, et al. *Arch Dis Child* 2000 ; 82 : 141-3.
- 8. Fuchshuber A, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 468-73.
- 9. Furth SL, et al. *Pediatr Nephrol* 1995 ; 9 : 566-8.
- 10. Prelog M, et al. *Pediatr Transplant* 2007 ; 11 : 73-6.
- 11. Broyer M, et al. *Pediatrics* 1997 ; 99 : 35-9.

引用文献

- 1. Donmez O, et al. *Nephron Clin Pract* 2014 ; 128 : 341-

CQ 7

高血圧を伴う小児CKDに降圧療法は推奨されるか？

推奨 高血圧を伴う小児CKDにおいて、年齢や症例に応じて生活指導や薬物(RA系阻害薬やCa拮抗薬など)により降圧療法を行うよう提案する **C 2**.

解説

高血圧は小児CKDにおいて高頻度にみられる合併症である。保存期腎不全においては、成人同様腎機能悪化との関連が示唆されており、尿蛋白に関与している可能性、心血管イベントの観点などからも血圧管理の有用性を検討することは重要である。

CQの対象は高血圧を伴う患者に限定されるが、高血圧の合併は小児CKDの約半数にみられるとされており、小児CKD診療の際には常に念頭に置くべきである。小児では年齢、体格ごとに血圧の基準が異なるため、測定された結果が高血圧か否かを把握することがまず重要である **資料10**^a。降圧療法の有無によるアウトカムを比較した研究を検索したが、2009年のESCAPE研究^b以降はRCTは行われていない。ESCAPE研究は厳密には降圧療法の有無で比較したのではなく、厳格な血圧管理群(50パーセンタイル未満)と通常の血圧管理群(50~95パーセンタイル)を比較したものであり、厳格な降圧群で腎機能障害の進行が抑制されたという結果であった。研究の質は高いが、わが国では適応のないラミプリルが使用されたこと、50パーセンタイル未満の厳格な血圧管理が臨床で実現可能か、などは慎重に考える必要がある。

ESCAPE研究以降では、腎機能保持をアウトカムとした研究が1編、心臓超音波所見をアウトカムとした研究が2編採用された。腎機能障害進行抑制をアウトカムとした1編の後方視的観察研究においては、高血圧群のほうが正常血圧群より腎機能障害が進行したが¹、この結果をもって降圧療法を推奨できるものではない。心臓超音波検査所見をアウトカムとした研究のうち、1編はESCAPE研究参加者のうち超音波所見が得られた患者を対象としており、アウトカムを左室収縮能と左室重量係数においてい

る。両群合わせた検討では介入前と比較して介入後で有意に両パラメータが改善していた。群間比較では、厳格な血圧管理群でわずかに心機能の改善がみられた²。本研究はRCTではなく、サンプルサイズが小さいことに注意が必要である。もう1編は比較試験ではなく相関を検討したものであったが、縦断的観察において、高血圧は左室肥大と関連しているという結果であった³。観察研究ではあるがその質は比較的高く、間接的に降圧療法を支持する研究と考える。

本ガイドラインで降圧目標を明確に示すことはせず、血圧の基準値 **資料10**^aを参考に、患者に応じた血圧管理という表現にとどめる。過降圧、AKI、電解質異常など、降圧療法の有害性に関しては研究がないため、推奨のなかに反映されていない。降圧薬の選択、小児の正確な血圧測定に関してはCKD診療ガイドライン2013を参照されたい^c。小児においても24時間血圧計は有用であるとされており、実施可能であれば検討すべきである。

参考文献

- a. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics 2004 ; 114(Suppl 4th Report) : 555-76.
- b. ESCAPE Trial, et al. N Engl J Med 2009 ; 361 : 1639-50.
- c. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013. 東京医学社, 2013. https://cdn.jsn.or.jp/guideline/pdf/CKD_evidence2013/all.pdf 2018.4.6 アクセス

引用文献

1. Ksiazek A, et al. Clin Exp Hypertens 2013 ; 35 : 424-9.
2. Matteucci MC, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2013 ; 8 : 203-10.
3. Kupferman JC, et al. J Am Soc Nephrol 2014 ; 25 : 167-74.

CQ 8

小児CKDにCKD-MBDの管理は推奨されるか？

推奨 小児CKD患者においてCKD-MBDの管理は、骨病変や心血管系への影響を改善させる可能性があり行うよう提案する。その際の血清Caおよびリンの管理目標は、すべてのCKDステージで年齢相当の正常範囲内とする **C 2**。

解説

小児CKD-MBDの管理は、成人と同様に血管石灰化や生命予後に関連するだけでなく、小児特有の問題がある。すなわち成長障害(低身長)への配慮が必要になること、新たな治療薬であるカルシウム非含有リン吸着薬の小児適用がないこと、小児領域での患者数が圧倒的に少ないためエビデンスレベルの高い研究・報告が限られることなどがあげられる。管理目標などに関してエビデンスレベルの高い研究がないため、本章では、CKD診療ガイドライン2013^a、KDIGOガイドライン2009および2017 update^{b,c}、K/DOQIガイドライン2005^d、European Pediatric Dialysis Working Groupのガイドライン2006^e、最近の総説などを参考にした。

1. 管理開始時期

CKD診療ガイドライン2013^aに引き続き、CKDステージG2から血清Ca、リン、intact PTH、ALP、重炭酸イオン濃度のモニターを開始することを提案する。

2. 血清Ca、リン、PTH値の管理目標

観察研究においてCKDの管理が骨病変に相関するという結論の論文が3編¹⁻³あったが、具体的な管理目標について言及できるエビデンスレベルの高い研究はなく、管理目標はCKD診療ガイドライン2013を踏襲し、**血清Caおよびリンの管理目標は、すべてのCKDステージで年齢相当の正常範囲内とする** **資料 11** ことを提案する。**血清Ca×リン積の管理目標は、CKDステージG3~5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**よう提案する。**血清intact PTH値の管理目**

標は、CKDステージG3までは正常範囲内、G4は100 pg/mL以下、G5、5Dでは100~300 pg/mLにするよう提案する。

3. CVD合併予防におけるCKD-MBD管理の重要性

動脈硬化⁴や左室負荷^{5,6}に関するものが3編あり、CKD-MBDの管理と心血管系の影響が相関する結果だった。総死亡、ESKDへの進展抑制、CVD・異所性石灰化の減少に関しては、評価している論文はなかった。

なお血清Ca、リン、intact PTHの管理目標に関しては、CKD診療ガイドライン2013を踏襲する方針とした。

4. 治療薬に関する注意

高リン血症および副甲状腺機能亢進症の治療目的で、ビタミンDを投与した研究では血清Ca値の異常はなく、小児でも安全に治療できる可能性がある。そこでCKD診療ガイドライン2013の推奨にしたがって、活性型ビタミンD製剤および炭酸Caの使用を引き続き提案する。カルシウム非含有リン吸着薬である塩酸セベラマーと炭酸ランタンの小児への投与に関しては保険適用がなく、また有効性および安全性に関してエビデンスレベルの高い研究が存在しないため、今回も推奨しないこととした。

参考文献

- 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2013. 東京医学社, 2013. https://cdn.jsn.or.jp/guideline/pdf/CKD_evidence2013/all.pdf 2018.4.6アクセス
- KDIGO CKD-MBD Update Work Group. Kidney Int Suppl 2017 ; 7 : 1-59.

- c. KDIGO CKD-MBD Work Group. *Kidney Int Suppl* 2009 ; 113 : S1-S130.
- d. 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.
- e. European Pediatric Dialysis Working Group (EPDWG), et al. *Pediatr Nephrol* 2006 ; 21 : 151-9.
2. Gkogka C, et al. *J Bone Miner Metab* 2015 ; 33 : 303-10.
3. Denburg MR, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 ; 98 : 1930-8.
4. Patange AR, et al. *Pediatr Cardiol* 2012 ; 33 : 122-8.
5. Cetin N, et al. *Clin Invest Med* 2016 ; 39 : E111-9.
6. Mencarelli F, et al. *Pediatr Nephrol* 2014 ; 29 : 893-900.

引用文献

1. Carvalho CG, et al. *Pediatr Nephrol* 2015 ; 30 : 497-502.

CQ 9

成長障害のある小児CKD患者にヒト成長ホルモン(rHuGH)投与は推奨されるか？

推奨 成長障害のある小児CKD患者に対し、rHuGHは有意に身長を獲得させることから投与するよう提案する **A 2**.

解説

小児CKDに特有な合併症として成長障害があげられる。成長障害をきたす病態には多彩な要因が関与している。現在、小児CKDに起因する低身長の治療としてrHuGH療法が保険適用であり、CKD診療ガイドライン2013でも推奨されている。その後、新たな大規模研究はないが、rHuGH療法は有意に身長を獲得させることから本ガイドラインでも使用を提案する。ただし、rHuGHが最終身長に与える影響を評価している研究はごく一部である点は留意すべきである。

1. 小児CKDにおける成長障害

小児CKDでは栄養摂取不良、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、内分泌系の異常が複合的に関与して成長障害を引き起こす。一般的にはCKDステージG2 **資料12**▶で各種代謝異常が出現し、G3に進展すると成長障害が顕在化する。したがって、小児CKD患者の経過観察では診察ごとの身長測定が極めて重要であり、適切な身長獲得ができていないかをモニターする。さらに、身長が獲得できていない場合はその要因に対する介入を行い、rHuGH療法に対しても適応となるタイミングを見逃さないようにする。現在、**わが国でのrHuGH療法の適応は、①骨年齢が男子17歳未満、女子15歳未満、②現在の身長が同性、同年齢の-2SD以下、あるいは年間の成長速度が2年以上-1.5SDである場合、③血清Crが年齢性別ごとの中央値の1.5倍以上が持続、もしくはeGFR<75となっている** **資料13**▶。

2. rHuGH療法推奨の根拠

1990年代にrHuGHの有用性が報告され^{1,2}、1997

年にわが国でも保険適用となった。その後、2009年³と2010年⁴にrHuGH療法を推奨する報告がなされた。これらの報告を含め成長障害のある小児CKDに対してrHuGH投与は有意に身長の伸びを改善した。また、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。

3. rHuGH療法の副作用

rHuGH療法のおもな副作用として頭蓋内圧亢進症、耐糖能異常、腎機能の増悪があげられる。rHuGH療法を実施した小児CKD患者では頭蓋内圧亢進の発症リスクが466.4/10万人と高いという報告がある⁵。耐糖能異常については乳児CKDに対するrHuGH療法の影響はないという報告を1編認めた⁶。また、GH投与がラットやげっ歯類で腎機能の増悪を呈する報告は散見される⁷が、KIGSレジストリーとESCAPE研究のCKD患者のデータを用いて比較した報告では、rHuGH療法を5年間継続してもeGFRの低下は認めず、腎機能の増悪をきたさないことが示された⁸。そのほかにも大腿骨頭すべり症、大腿骨骨頭壊死、膵炎などの報告も散見される。

4. わが国でのrHuGH療法の実際

2015年のわが国からの報告では透析療法前のCKDステージG3~5の患児447人のうち、身長が-2.0SD以下の患児でrHuGH療法を実施しているのはG3で19.5%、G4で31.0%、G5で25.0%であった⁹。投与量は0.175 mg/kg/週で開始し、投与開始6カ月での評価で効果不十分な場合には0.35 mg/kg/週へ増量が可能である。治療継続の適応基準は3項目あり、①成長速度≥4.0 cm/年、②治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度の差が1.0 cm/年以上の場合、③治療2年目以降で、治療中1年間

の成長速度が2年目 ≥ 2.0 cm/年, 3年目 ≥ 1.0 cm/年の場合である。また, rHuGH療法の終了基準は, ①治療適応基準を充足しない場合, ②骨年齢で男子17歳以上, 女子15歳以上, ③重篤な有害事象が生じたときである。小児CKDにおける成長障害は腎移植を行うことで身長 catch up が期待できる。しかし, 腎移植後に腎機能低下を認めた際には, 適応基準を満たせば再度 rHuGH療法を行うことが保険適用上可能である。また, 成長・発達の獲得が望まれる小児では, 成長障害をきたす可能性のあるCKDステージG3以上で小児腎臓専門医・専門医療機関への紹介が望ましい。

参考文献

a. Hodson EM, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012 ;

15 : CD003264.

引用文献

1. Hokken-Koelega AC, et al. Lancet 1991 ; 338 : 585-90.
2. Fine RN, et al. J Pediatr 1994 ; 124 : 374-82.
3. Seikaly MG, et al. Pediatr Nephrol 2009 ; 24 : 1711-7.
4. Müller-Wiefel D, et al. Clin Nephrol 2010 ; 74 : 97-105.
5. Noto R, et al. J Pediatr Endocrinol Metab 2011 ; 24 : 627-31.
6. Mancarelli F, et al. Pediatr Nephrol 2009 ; 24 : 1039-46.
7. Hostetter TH, et al. Kidney Int 1986 ; 30 : 509-17.
8. Mehls O, et al. Pediatr Nephrol 2015 ; 30 : 2145-51.
9. Hamasaki Y, et al. Clin Exp Nephrol 2015 ; 19 : 1142-8.

CQ 10

小児CKDに先行的腎移植(PEKT)は推奨されるか？

推奨 小児CKDにおいてPEKTは透析を経た腎移植と比較し移植腎生着率の改善の可能性があり、行うよう提案する **C 2**.

解説

CKD診療ガイドライン2013では小児のRRTの第一選択として腎移植が、また腎移植までの待機期間中のRRTとして腹膜透析が推奨されている。小児は成人と比較し疾患罹患後の生涯が長い。腎移植は小児の腎不全治療のなかで生命予後改善において優れた治療である¹。今回PEKTと透析を経た腎移植とを比較、検討した。

1. 移植腎生着率の比較

小児のPEKTと透析を経た腎移植における移植腎生着率を比較した4編の観察研究¹⁻⁴において、PEKTは透析を経た腎移植と比較して一貫して良好であった。多施設コホートであるESPN/ERA-EDTAレジストリーでは、PEKTが行われた移植腎の5年生着率は90.4%と報告されている¹。Garciaら²は単施設の移植腎生着率を報告しており、PEKTの移植後12, 36, 60, 90カ月後の移植腎生着率はそれぞれ97, 92, 86, 76%と、透析を経た腎移植(87, 79, 72, 65%)と比較しいずれも有意に良好であった。しかし、この報告の原疾患の内訳はPEKTでCAKUTが50%と透析を経た腎移植と比較し有意に割合が高く、一方透析を経た腎移植では糸球体疾患が多かった。この差を考慮した検討はなされておらず、生着率の良さがPEKTによるものか原疾患によるものかは判断できなかった。

小児腎移植を行うためには、まずは成人の腎臓を移植するための十分な体格が必要である。ESKDに至った時期や自尿の有無によっては、体格獲得までの間透析せざるを得ない場合がある。また原疾患によっては、腎移植後早期の再発のためPEKTを選択しないほうがよい場合もある。腎機能障害進行が比較的遅く、残腎機能が保たれている期間の長い

CAKUTにおいてPEKTは可能であるが、それ以外の疾患では困難な場合も多く、患児の状態を見極めたうえでの選択が望まれる。

2. 腎移植後高血圧による臓器障害発生率の比較

成人では生活習慣病を背景としたCKDが多く、PEKTとCVDの発生率に関して議論されている。一方小児における腎移植後のCVDイベント発生率については、腎移植後高血圧による臓器障害の有無を評価した観察研究が1編のみであり、PEKTと透析を経た腎移植とでは、腎移植後高血圧による臓器障害の発生に有意差は認めなかった⁵。

3. そのほかのPEKTの害のアウトカム

PEKTの害のアウトカムとしてアドヒアランスの低下ならびに感染症罹患を検索した。PEKTと透析を経た腎移植を比較し、これらを評価した論文は検索し得た範囲では認めなかった。アドヒアランスの低下は移植腎喪失原因の10~15%と報告されている^{b,c}。過去の報告から、思春期はアドヒアランスがもっとも低下する年代であるとされており^{d-h}、服薬管理が保護者管理から自己管理に変化していく時期であることがあげられる。アドヒアランス低下予防のためにはPEKTか否かにかかわらず、医療者・保護者ともに継続して患児を見守り、注意を怠らないようにする必要があるといえる。

4. 専門医への紹介

腎移植に際し解決すべき問題点は多く、腎移植の成功において小児腎移植医による時間をかけた説明と評価が必要である。また、体格的にPEKTが計画できない場合、移植後早期の再発の可能性を考慮し、原病によってはPEKTを選択しないほうがよい場合

や、巣状糸球体硬化症やABO不適合腎移植など実際の移植にむけて準備期間が必要な場合もある。以上からPEKTを計画する場合には、説明・準備期間の確保のため、CKDステージG3 **資料12**▶️時点でまず小児腎臓専門医へ紹介し、そこから小児腎移植専門医・専門医療機関への紹介と進めていくことが望ましい。

参考文献

- a. Gillen DL, et al. Am J Transplant 2008 ; 8 : 2600-6.
- b. Feinstein S, et al. Pediatrics 2005 ; 115 : 969-73.
- c. Rianthavorn P, et al. Pediatr Transplant 2005 ; 9 : 398-407.
- d. Ettenger RB, et al. Pediatr Nephrol 1991 ; 5 : 137-42.

- e. Meyers KE, et al. Transplantation 1996 ; 62 : 186-9.
- f. Schweizer RT, et al. Transplantation 1990 ; 49 : 374-7.
- g. Chisholm-Burns MA, et al. Am J Transplant 2009 ; 9 : 2497-504.
- h. Fine RN, et al. Am J Transplant 2009 ; 9 : 35-41.

引用文献

1. Lofaro D, et al. Nephrol Dial Transplant 2016 ; 31 : 317-24.
2. Garcia CD, et al. Transplant Proc 2015 ; 47 : 954-7.
3. Butani L, et al. Transplantation 2011 ; 91 : 447-51.
4. Van Stralen KJ, et al. Nephrol Dial Transplant 2013 ; 28 : 1031-8.
5. Heidotting NA, et al. Nephrol Dial Transplant 2012 ; 27 : 1672-6.

前文

75歳以上の高齢CKD患者の腎代替療法(RRT)のあり方

透析導入患者の高齢化^a

慢性維持透析患者は増加傾向を示し、2015年末には324,986名(平均年齢;男性67.07歳,女性69.28歳)中,65歳以上65.1%,75歳以上32.0%と,高齢化が明白である。また2015年中の新規導入患者36,792名(平均年齢;男性68.4歳,女性71.0歳)では65歳以上70.0%,75歳以上36.6%,80歳以上24.4%,85歳以上10.3%と,維持透析患者との比較においても導入患者の高齢化が顕著である。

慢性維持透析導入疾患の第1位は糖尿病性腎症(DN)43.7%(平均年齢67.3歳),第2位は慢性糸球体腎炎16.9%(平均年齢68.8歳),第3位は腎硬化症14.2%(平均年齢75.3歳)となっており,これらで全体の74.8%を占めている。

高齢者の特性—老年症候群の観点から

多くの高齢者は老年症候群と呼ばれる,複数の原因による多臓器にわたる症候を有している。症状としては,嚥下障害,低栄養,尿失禁,睡眠障害,せん妄,認知症,視力障害,聴力障害,めまい,失神,歩行障害,転倒,骨粗鬆症,褥瘡など多岐にわたる。高齢者にとって,生活機能障害の発生を抑え,障害期間を短縮し要介護状態となることを回避することは重要な目標である。

上記とも関連するが,日常生活動作(ADL)と手段の日常生活動作(IADL)で表される生活機能は加齢に伴い低下し,それらは10年前後の経過で社会的役割あるいは知的能動性→IADL→ADLの順に進行性に低下するとされる。このうち,特にIADLは75歳以降に急速に低下することが知られている。透析導入でもっとも高い割合を占める年代は男女とも75歳以上80歳未満であることから,透析導入時のADLやIADLの低下に注意を払い,その進行抑制や入院期間短縮に努める必要がある。

さらに,高齢者においてはサルコペニア(筋肉減少症)がその身体機能や生命予後に大きな影響を及ぼすが,CKD患者ではサルコペニアの合併頻度,進行速度が健常高齢者のそれを上回っており,サルコペニアは高齢者におけるフレイルの身体面の一要因ともいえ,フレイルは先述の老年症候群の大きな原因,または前段階とも捉えられている。フレイルは日本老年医学会の定義では「高齢期に生理的予備能が低下することでストレスに対する脆弱性が亢進し,生活機能障害,要介護状態,死亡などの転帰に陥りやすい状態で,筋力低下により動作の俊敏性が失われて転倒しやすくなるような身体的問題のみならず,認知機能障害やうつなどの精神・心理的問題,独居や経済的困窮などの社会的問題を含む概念」とされる^b。海外の報告でフレイルは維持血液透析患者の42%に認められ,年齢,併発障害に関係なく,死亡率は2.6倍,入院率は1.43倍高いとされる^c。なお,食事療法実施にあたっては過度のたんぱく質制限や塩分制限によって,前者ではサルコペニア,フレイル,骨粗鬆症が,後者では食思不振やそれによる全般的低栄養が進行するおそれがある点も併せて認識しておく必要がある。

75歳以上の高齢者における透析開始の適否判断と,保存療法の効果

透析医療は延命治療としての本質を有しているが,一方,その実施によって患者に好ましい結果をもたらし,それが一定期間持続することが蓋然性を持って期待される医療でもある。欧米の報告ではあるが延命という観点からは,75~80歳以上の要介護例,心疾患などの複数併存症発症例においては透析導入と非導入による生存率の差は明確ではないとされている^{1,2,d}。患者のQOLなど,医療のもたらす好ましい結果についての75歳維持透析患者対象の調査結果は現時点で見いだせないが,日本透析医学会による維持透析患者の日常活動度調査(2009年12月31日現在)で50%以上就床が7.0%,終日就床が5.6%存在し,その数は計算上28,000人超である。この調査では年齢の解析は示されていないが,これらの群に高齢者が多く含まれることが推測され,高齢者透析の問題点の1つであろう。また米国での報

告では、透析導入後に身体機能が進行性に低下している事実が示されている。導入後12カ月の時点で58%が死亡し、生存者のなかで導入時と同等の身体機能を維持していたのはわずか13%であった^e。

透析非導入という選択をした際には進行したCKDに対する保存療法の実施が求められる。低たんぱく食による保存療法の効果を示した報告では³、適切な保存療法を実施することで、生命予後、入院は透析導入群と差を認めていない。わが国においても高齢者CKDに対する保存期治療の積極的実施によって、透析導入することなく穏やかな終末期を迎えるという選択肢が提示できる可能性がある。その場合には、人生の最終段階に起きてくることが多い症状(気道分泌過多、呼吸困難、浮腫、嘔気・嘔吐、せん妄、疼痛、不安・抑うつ・気持ちのつらさ、など)に対するケアを含む緩和医療を適切に提供し実施することが終末期をより穏やかなものにするために重要である。

まとめ

以上から、75歳以上の高齢者においてRRTによる生命予後改善が期待できる可能性があり、治療選択にあたっては腎臓専門医・専門医療機関と相談し、腎機能の評価のみならず、病歴、多発合併症(CVD・悪性新生物・高度認知症・重度フレイルなど)、患者の社会的状況、予想される余命期間などを総合考慮し、また患者およびその家族との話し合いを通じた適切な意思決定に基づくべきである。さらに、透析非導入という選択に至った場合の適切な保存療法の実施や緩和医療について、理解と実践が合わせて求められる。

参考文献

- a. 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況. 2015年末の慢性透析患者に関する基礎集計
- b. 日本老年医学会. フレイルに関する日本老年医学会からのステートメント
https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/20140513_01_01.pdf 2017.12.1アクセス
- c. Musso CG, et al. *Int Urol Nephrol* 2015 ; 47 : 1801-7.
- d. Brown MA, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015 ; 10 : 260-8.
- e. Kurella Tamura M, et al. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1539-47.

引用文献

1. Verberne WR, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016 ; 11 : 633-40.
2. Wick JP, et al. *Am J Kidney Dis* 2017 ; 69 : 568-75.
3. Brunori G, et al. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : 569-80.

CQ 1

75歳以上の高齢CKD患者にCKD-MBDの管理は推奨されるか？

推奨 75歳以上の高齢CKD患者においてもCKD-MBDを適切に管理するよう提案する。高リン血症に対しては食事リン制限・リン吸着薬投与により血清リン濃度を各施設の基準範囲内に管理することを提案するが、高齢者においては特に食欲低下や栄養状態の悪化をきたさぬよう注意すべきである **C 2**。二次性副甲状腺機能亢進症に対しては血清リン・Ca濃度異常を是正したうえで経口活性型ビタミンD製剤の投与を行い、副甲状腺ホルモン濃度を各施設の基準範囲内に管理することを提案するが、血中Ca濃度を定期的に測定し、高Ca血症に注意すべきである **C 2**。

解説

血管石灰化や骨折のリスクは加齢とともに上昇するため、高齢者におけるCKD-MBDの治療意義を明らかにすることは重要である。高齢者において高リン血症や二次性副甲状腺機能亢進症の管理が生命予後改善・血管石灰化予防の観点から重要であることを示唆する観察研究が少数存在するが、75歳以上の高齢者を対象にした介入研究は極めて限られている。

1. 高リン血症

高齢者の血中リン濃度と死亡リスクの関連は透析患者のコホート研究で示されている¹。米国の血液透析患者107,817例を6年間追跡したコホートにおいて、血中リン濃度上昇に伴う死亡リスクの増加は70～74歳、75歳以上のサブグループにおいても若年とほぼ同様に観察された。

リン吸着薬と死亡リスクの関連を検証した保存期CKD患者のコホート研究では、リン吸着薬内服者では非内服者よりも全死亡リスクが約40%低下していた²。この関連は71歳以上のサブグループでも成立しており、高齢者に対するリン吸着薬投与も予後を改善する可能性が示唆される。ただし高齢者では食事制限やリン吸着薬による消化器症状で栄養状態が悪化しないように注意を要する。

一方、保存期CKD患者(平均血中リン濃度4.2 mg/dL)を対象にリン吸着薬またはプラセボの冠動脈石灰化に対する効果を検証したRCTにおいて、リン吸着薬投与群、特に酢酸Ca群で冠動脈石灰化スコアはむしろ上昇していた³。リン吸着薬投与群の平均年

齢は68歳であり、比較的高齢な集団といえる。したがって、基準範囲内の血清リン濃度をさらに低下させることの意義は現時点では明らかでない。また、血液透析患者のRCTにおいて、Ca含有リン吸着薬に対するセベラマーの生命予後に対する優位性が65歳以上のサブグループでのみ認められている⁴。よって高齢者においてもCa負荷を避けるべきであると考えられる。

2. 二次性副甲状腺機能亢進症

二次性副甲状腺機能亢進症を有するCKDステージG3、4患者を対象としたコホート研究において、カルシトリオール内服者では、非内服者よりも全死亡リスクが有意に低下していたが、この関連の強さは75歳以上のサブグループでもほぼ同等であった⁵。同様に、米国の保存期CKD患者を対象にしたコホート研究においてカルシトリオール投与と死亡リスク低下の関連が70歳以上でも示されている⁶。ただし、活性型ビタミンD製剤を投与する際には定期的に血中Ca濃度を測定し、高Ca血症を回避すべきである。

また、血液透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症に対して使用可能なシナカルセトの生命予後・心血管イベントへの効果を検証したRCTでは、シナカルセトの優位性が65歳以上のサブグループにおいてより顕著に示されている⁷。

これらの知見から、保存期CKD全体に対する高リン血症・二次性副甲状腺機能亢進症の管理に対する推奨を75歳以上の集団で逸脱させる根拠は現時点では希薄であると考えられ、それらを踏襲すること

とした。

参考文献

なし

引用文献

1. Lertdumrongluk P, et al. J Ren Nutr 2013 ; 23 : 411-21.

2. Kovesdy CP, et al. Am J Kidney Dis 2010 ; 56 : 842-51.
3. Block GA, et al. J Am Soc Nephrol 2012 ; 23 : 1407-15.
4. Suki WN, et al. Kidney Int 2007 ; 72 : 1130-7.
5. Shoben AB, et al. J Am Soc Nephrol 2008 ; 19 : 1613-9.
6. Kovesdy CP, et al. Arch Intern Med 2008 ; 168 : 397-403.
7. Chertow GM, et al. N Engl J Med 2012 ; 367 : 2482-94.

CQ 2

75歳以上の高齢CKD患者のフレイルに対する介入により、フレイルの予防・進行抑制、生命予後改善・透析導入回避は可能か？

推奨 75歳以上の高齢CKD患者のフレイルは腎機能予後・生命予後・透析導入の増悪因子だが、栄養・運動による介入効果については不明である **D** なし。

解説

フレイルとは、加齢に伴うさまざまな機能変化や予備能力低下によって健康障害に対する脆弱性が増加した状態^aのことである。Friedら^bによるフレイルの定義(weight loss, slowness, exhaustion, weakness, low physical activity)の5項目のうち3項目以上を満たすものが有名であるが、身体的な指標に偏っているとの指摘もあり、腎領域ではThe 5-item simple FRAIL scale questionnaireやStrawbridge frailty questionnaire(SF), the Edmonton Frail Scale(EFS), the Groningen Frailty Indicator(GFI), the G8 questionnaire, and the Tilburg Frailty Indicator(TFI)などのさまざまな指標が用いられている^{c-e}。

高齢者ではいずれの指標についても、腎機能低下群で有意に高度で^f、また腎機能が低下するとフレイルの頻度が高くなる^g。高齢者の腎機能を評価する際には、筋肉量の低下のため、CrによるeGFRでは腎機能を過大評価する可能性があり(図1)、シスタチンによるeGFRを利用するなどの対応が必要である。

一般にフレイル合併の保存期CKD患者の生命予後は悪く^{e,h,i}、約8,000人の日本人データでも同様の結果^jが得られている。フレイル合併のESKD患者は透析導入を行わず、保存的治療で経過観察されることもある^l。

フレイルは加齢のみならずさまざまな要素により発症するため、多面的な介入が求められる。非CKD患者においては、運動・栄養の介入によりフレイルが予防できたとの報告^kがあるが、フレイル合併の保存期CKD患者に対する介入の報告はなかった。また低栄養状態のままリハビリなどの介入を行うと廃用症候群、大腿骨近位部骨折、脳卒中などのリスクが増加する¹という報告もあり、介入を行う際には腎

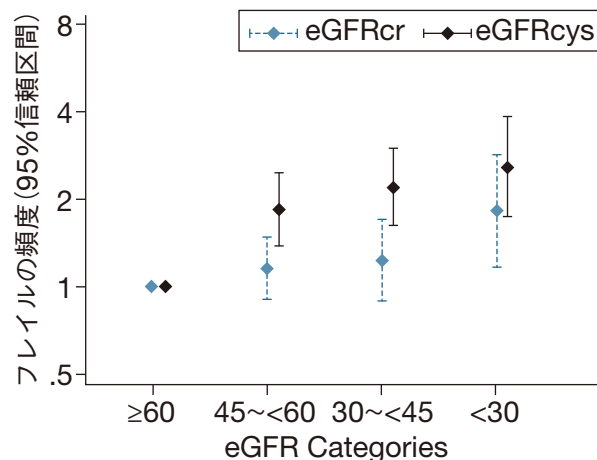


図1 クレアチニンとシスタチンの推定GFR別のフレイルの頻度(文献gより改変)

臓専門医・専門医療機関に相談するなどの配慮が必要である。

参考文献

- a. 荒井秀典. 日老医誌2014; 51: 497-501.
- b. Fried LP, et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56: M146-56.
- c. Chao CT, et al. Nephrology (Carlton) 2015; 20: 321-8.
- d. Chowdhury R, et al. Arch Gerontol Geriatr 2017; 68: 135-42.
- e. Walker SR, et al. BMC Nephrol 2013; 14: 228.
- f. Shlipak MG, et al. Am J Kidney Dis 2004; 43: 861-7.
- g. Ballew SH, et al. Am J Kidney Dis 2017; 69: 228-36.
- h. Roshanravan B, et al. Am J Kidney Dis 2012; 60: 912-21.
- i. Meulendijks FG, et al. Ren Fail 2015; 37: 1419-24.
- j. Yamada M, et al. Arch Gerontol Geriatr 2013; 57: 328-32.
- k. Peterson MJ, et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2009; 64: 61-8.
- l. 若林秀隆. 理学療法学 2013; 40: 392-98.

引用文献

なし

CQ 3

75歳以上の高齢CKD患者に脂質低下療法は推奨されるか？

推奨 65～71歳の高齢CKD患者におけるスタチンの総死亡やCVDの一次・二次予防の効果が認められるため、75歳以上の高齢CKD患者においても脂質低下療法(スタチン単独およびスタチンとエゼチミブ併用)を行うよう提案する **C 2**.

解説

CVD発症のリスクは加齢とともに増加するため、高齢者においてCVDの一次・二次予防は重要な課題である。CKD患者に限定しない65歳以上において、スタチンで介入を行ったCVD一次予防の研究のSRおよびメタ解析ではCVDイベントを有意に減少させており、また非介入群と比較しても筋肉痛や肝酵素の上昇は認めていない^a。また2017年に発表された「高齢者脂質異常症診療ガイドライン2017」においても、スタチンはCVDに関して65～74歳の一次予防と65歳以上の二次予防においても有効性が期待できるため推奨されている^b。

しかし、高齢になるほど脂質とCVDリスクとの関連が減弱することが報告されており、75歳以上の高齢者を対象にした観察研究では85歳以上の群でLDL-Cとの関連が消失した^c。これは加齢につれて年齢因子がより強力に影響し、ほかの危険因子の影響が相対的に低下するためと考えられる。75歳以上の高齢者に対してどの年齢まで脂質低下療法を行うべきかに関しては現時点でエビデンスは乏しい。

CKD患者はCVDの高リスク集団であり、2017年に発表された「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」においてもCKDをCVD発症の高リスク群とし、一次・二次予防に関して治療介入を推奨している^d。成人CKD患者に対するスタチンおよびスタチンとエゼチミブ併用治療の介入は、大規模RCTのサブ解析を用いたSRおよびメタ解析でCVD発症抑制が報告されており^e、本ガイドラインでも成人CKD患者を対象に解析を行った(第8章CQ1参照)。その結果CKD患者に対しても脂質低下薬の治療介入は有用であると考えられた。

しかし、75歳以上の高齢CKD患者を対象としたRCTの報告はなく、現時点ではエビデンスが非常に乏しい。そのためわれわれは脂質低下薬の介入を行ったCKD患者のRCTおよびそのサブ解析のうち、観察開始時の平均年齢が比較的高齢である65歳以上のRCTを抽出しアウトカムの評価を行った^{1~10}。

1. スタチン

スタチンの介入を行ったRCTを6研究7編(平均年齢65～71歳)抽出した^{1~7}。

全死亡に関しては5編あり、一次予防では1編で有効性を認めたが、全体をメタ解析した結果ではRR 0.84[95%CI 0.66～1.08]と有効性は認めなかった。心血管死に関しては二次予防の2編あり、介入群でリスク低下を認めなかった。

CVD発症に関しては5編あり、一次・二次予防ともに治療群で有効性を認め、全体をメタ解析した結果でもRR 0.71[95%CI 0.60～0.84]と治療群で有意なリスク低下を認めた。ESKDに関しては1編のみ報告があり差はなかった。有害事象は2編報告があり、肝酵素上昇は1編に治療介入群で有意に多いとされたが、もう1編では有意差を認めなかった。横紋筋融解症に関しては2編とも有意差を認めず、クレアチニンキナーゼの上昇、DMの発症もそれぞれ1編ずつ報告があったが有意差を認めなかった。

ただし、一部のRCTでは日本での投与最大量を超えた量で介入が行われたことや、各RCTでCVDの定義が異なるため異質性が大きいこともあり、結果の解釈には注意する必要がある。

2. フィブラート系薬

フィブラート系薬の介入を行ったRCTは2研究3編(平均年齢66~67歳)認めた^{8~10}。

全死亡に関しては2編あり、ともにリスク低下の有効性を認めなかったが、心血管死では一次・二次予防混在の1編において治療介入群でリスクの低下を認めた。

CVDに関しては2編あり、二次予防研究の1編では有効性がなく、一次・二次予防混在の1編では治療介入群でリスク低下を認めた。ESKDに関しては1編あったが有意差を認めなかった。有害事象に関しては2編あり、1編で治療群において一時的にCrが有意に上昇した。横紋筋融解症に関しては2編あり有意差は認めなかったが、対照群でアウトカム発症自体がなく、治療介入群では横紋筋融解症の報告があったことに注意する必要がある。

65歳以上を対象にフィブラート系薬を新規投薬したコホート研究では、90日以内に9.1%でCr 50%の上昇を認め、さらにeGFR<60群ではeGFR≥60群に比べ有意にCrが上昇したことが報告されている^f。加えて日本で使用可能なフィブラート系薬4種は、いずれも添付文書で腎機能障害患者には慎重投与または禁忌とされているうえ、スタチンとの併用に関して原則禁忌となっていることにも留意する必要がある。高齢CKD患者でのフィブラート系薬使用は原則的に推奨しない。

以上より、75歳以上の高齢者での明らかなエビデンスはないものの、平均年齢65~71歳のRCTでの傾向を踏まえ、75歳以上の高齢CKD患者においてもスタチンを用いた脂質低下療法を行うよう提案する。エゼチミブはCKD患者に対するエビデンスが十分ではないが、近年IMPROVE-IT試験のpost hoc解析^gで、CVD既往患者を含む比較的高齢CKD患者において、スタチンにエゼチミブを追加することでス

タチン単独投与より心血管イベントを抑制し、副作用も対照群と比べ有意な増加がなかったことが報告されている。そのため、スタチンにエゼチミブを併用することも提案される。

ただし、高齢者では薬物代謝機能が低下するうえに、併存疾患率は上昇することから治療薬の副作用増加のみならず併存疾患治療薬剤と脂質低下薬との相互作用も考慮する必要がある。そのため介入の妥当性を検討し、投薬の際にもリスクの少ない薬剤の選択を行うなど、常にリスクとベネフィットを慎重に考慮したうえで介入を行う必要がある。なお今回の検討では、高齢CKD患者における治療目標値は設定できなかった(第8章CQ2参照)。

参考文献

- a. Teng M, et al. *Drugs Aging* 2015 ; 32 : 649-61.
- b. 日本老年医学会編・著. 高齢者脂質異常症診療ガイドライン2017, 7-13, 2017.
- c. Odden MC, et al. *Atherosclerosis* 2014 ; 237 : 336-42.
- d. 日本動脈硬化学会編・著. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版, 13-18, 32-33, 130-133, 2017.
- e. Palmer SC, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; 31 : CD007784.
- f. Zhao YY, et al. *Ann Intern Med* 2012 ; 156 : 560-9.
- g. Stanifer JW, et al. *J Am Soc Nephrol* 2017 ; 28 : 3034-43.

引用文献

1. Lemos PA, et al. *Am J Cardiol* 2005 ; 95 : 445-51.
2. Rahman M, et al. *Am J Kidney Dis* 2008 ; 52 : 412-24.
3. Koren MJ, et al. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 53 : 741-50.
4. Colhoun HM, et al. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 810-9.
5. Ridker PM, et al. *J Am Coll Cardiol* 2010 ; 55 : 1266-73.
6. Rahman M, et al. *Clin Nephrol* 2013 ; 80 : 235-48.
7. Amarenco P, et al. *Stroke* 2014 ; 45 : 2974-82.
8. Tonelli M, et al. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 112-30.
9. Tonelli M, et al. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 832-9.
10. Ting RD, et al. *Diabetes Care* 2012 ; 35 : 218-25.

CQ4

75歳以上の高齢者における腎生検は推奨されるか？

推奨 75歳以上の高齢者の腎生検を禁忌とする根拠はなく、腎生検により適切な治療法を検討できる可能性がある。その実施に関しては経験のある腎臓専門医・専門医療機関に紹介し、腎機能予後・生命予後を勘案しその適応を判断すべきである **D なし**。

解説

加齢に伴う腎臓の変化は、腎硬化症、尿細管間質の線維化・萎縮のように年齢、全身性疾患(DM、高血圧、肥満)による構造的、機能的変化を特徴^{ab}とし、その結果、機能的腎予備能が低下し、CKDを発症しやすくなるとともに、臨床症状が多彩である。

腎疾患の診断と管理における腎生検の利点は、年齢による差はないはずであるが、高齢者への腎生検は若年者に対するようにルーティンでは実施されていない。危険因子を評価し慎重に適応を判断して腎生検が実施された場合には、腎疾患の診断に役立つだけでなく、予後に関する情報を提供し、適切な治療に導くことになるが、高齢者に対してどこまで積極的に腎生検を実施するべきかは腎臓専門医でも意見の相違がある。

高齢者の合併症に関する後方視的研究^{1~3}でも、ネフローゼ症候群やAKI・急速進行性腎炎症候群に実施されている例が多く、標準的な手技による腎生検では、高齢者においても合併症のリスクは若年者と同等とされている。

また、高齢者では臨床診断と組織診断が一致しない症例の頻度が高いという報告^{c,d,2}や腎生検によって治療法が変更されることが多いという報告^{2,3,e}が散見されるため、腎生検による組織診断をせずに、重篤な副作用の危険性がある副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬の投与は避けるべきである。一方、全身状態の良好な高齢者に適切な治療をしないということも受け入れられないため、腎生検は適応を判断したうえで実施されるべきである。

Nairら¹は、80歳以上の高齢者に対する腎生検を検討した。腎生検直後の大きな合併症はなく、ほかの年齢層と比べても合併症の頻度に差がなかった。

また、40%の症例で治療法が変更になった。

Ferroら²は、65歳以上とそれ以下での腎生検の組織像を検討した。65歳以上の群で、CKDと診断していても、適切な治療によって改善の余地のある組織像(半月体形成など)がみられるなど、臨床診断と病理診断が一致しない頻度が高かった。

Omokawaら³は、80歳以上の高齢者の腎生検を検討した。腎生検実施理由としては、ネフローゼ症候群、検尿異常、AKIの順で多く、組織学的には膜性腎症、微小変化型、膜性増殖性腎炎の順に多かった。重大な合併症はなく、約80%の症例で治療方針の決定に寄与した。

Yoonら⁴は、高齢ネフローゼ症候群患者に対する腎生検の有無に関する2群間の予後などを検討した。60歳以上のネフローゼ症候群患者99例を後方視的に検討し、腎生検実施64例、未実施35例で、腎生検群で年齢が若く、免疫抑制療法の頻度が高く、寛解率と生存率も高かった。合併症や腎生存率に有意差はなかった。

また、腎生検に際しては出血傾向(抗血小板薬・抗凝固薬など)や片腎などの絶対的禁忌は若年者と同様であるが、高齢者では円背(亀背)、息止めができない、腰痛のため安静が困難、認知症などで腎生検中に医師の指示が守れないなどが特に注意すべき点としてあげられる。

以上より、75歳以上の高齢者の腎生検を禁忌とする根拠はないが、その実施に関しては経験のある腎臓専門医・専門医療機関に紹介し、腎機能予後・生命予後を勘案し、その適応を判断すべきである。

参考文献

- a. Zhou XJ, et al. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 710-20.

- b. Bolignano D, et al. Ageing Res Rev 2014 ; 14 : 65-80.
- c. Haas M, et al. Am J Kidney Dis 2000 ; 35 : 433-47.
- d. Brown CM, et al. J Nephrol 2012 ; 25 : 240-4.
- e. Moutzouris DA, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009 ; 4 : 1073-82.
2. Ferro G, et al. Clin Nephrol 2006 ; 65 : 243-7.
3. Omokawa A, et al. Clin Nephrol 2012 ; 77 : 461-7.
4. Yoon HE, et al. Nephron Clin Pract 2011 ; 117 : c20-7.

引用文献

1. Nair R, et al. Am J Kidney Dis 2004 ; 44 : 618-26.

CQ 5

DM合併の75歳以上の高齢CKD患者において、厳格な血糖管理(HbA1c<7.0%)は推奨されるか？

推奨 DM合併の75歳以上の高齢CKD患者においては、血糖降下療法による重症低血糖・転倒に注意を要する。高齢者の血糖管理目標は患者の特徴や健康状態：年齢，認知機能，身体機能，併発疾患，重症低血糖のリスク，余命などを考慮して，個別に治療目標を設定するよう提案する **D なし**。

解説

CKDを伴う高齢者DMの血糖管理目標値に関する研究は非常に限られている。Tanakaら¹の60～75歳の日本人を対象とした後ろ向きコホート研究ではHbA1c 8.5%以上が糖尿病性腎症の発症・進展の危険因子となることを報告している。一方で，Ohら²の80歳以上のDM患者を対象とした観察研究では，HbA1c<6.5，HbA1c 6.5～7.49，HbA1c≥7.5で比較し全死亡に差はなく，ESKDはHbA1c<6.5でもっとも多かった。また成人例と同様に，DKDに含まれる顕性アルブミン尿を伴わないGFR低下例に対する厳格な血糖管理の有効性は不明である(第16章CQ3参照)。以上のように，高齢者DMの腎エンドポイントとHbA1cの関連に一定の見解は得られていない。

高齢者DMでは低血糖のリスクが高いこと，さらに低血糖により老年症候群(認知症，ADL，サルコペニア，転倒，骨折，フレイルなど)へ悪影響を及ぼすことが問題とされ，日本糖尿病学会・日本老年医学会合同委員会は2016年5月に「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標(HbA1c値)」^aを発表している。ここでは年齢，認知機能，ADL，併存疾患・機能障害に加えて重症低血糖リスクが危惧される薬剤の有無により目標値を個別に設定し，厳格な血糖コントロールより安全性を重視した血糖コントロールを目指している。これは最近の海外のガイドラインでも同様で，欧州糖尿病作業部会^bおよび米国糖尿病学会^cにおいてもフレイルなど個別の状況により目標HbA1c値を設定している。

高齢DM患者がCKDを合併する場合，非CKDと比較し低血糖のリスクはさらに高まるものと考えられる。特に，経口血糖降下薬のうち腎排泄性であるSU薬，ピグアナイド薬，SGLT2阻害薬やグリニド

薬の使用時には腎排泄の遅延から注意が必要である。腎排泄性の薬剤を用いる場合，血清Cr値を基にした，また標準体格で補正されているeGFRに準拠した投与方法では，小柄な高齢者や長期臥床などで筋肉量が低下した高齢者では過量投与となる可能性に留意し，シスタチンCを用いたeGFRから患者体表面積に合わせた換算を行うか，CCrを用いて投与量を設計する必要がある。そこで実際には，DPP-4阻害薬やαグルコシダーゼ阻害薬，速効型インスリン分泌促進薬(グリニド)などの用量調節が不要な薬剤を選択すべきである。また，Schwartzら³は平均73.6歳の高齢DM患者を対象とした観察研究においてシスタチンC高値が転倒の危険因子(OR 1.38[95%CI 1.11～1.71])であることを同定しており，CKDを合併した高齢者DMは転倒リスクが高い可能性がある。

以上より，CKDを伴う高齢者DMに対しては，熊本宣言2013^dや「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標(HbA1c値)」^aを参考とし，CKD患者ではさらに低血糖リスクを有することを踏まえ，**HbA1c 8.0%未満(下限7.0%)を目安に，個別の状況を鑑みて目標HbA1c値を設定すること**を提案する。

参考文献

- a. 日本老年医学会，日本糖尿病学会 編・著．高齢者糖尿病診療ガイドライン2017，南江堂，2017.
- b. Sinclair AJ, et al. Diabetes Metab 2011 ; 37 Suppl 3 : S27-38.
- c. Kirkman MS, et al. Diabetes Care 2012 ; 35 : 2650-64.
- d. 熊本宣言2013. <http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?page=article&storyid=42> 2017.12.1 アクセス

引用文献

1. Tanaka Y, et al. Diabetes Care 1998 ; 21 : 116-20.
2. Oh SW, et al. Nephrol Dial Transplant 2011 ; 26 : 2238-44.
3. Schwartz AV, et al. Diabetes Care 2008 ; 31 : 391-6.

CQ 6

腎性貧血を有する75歳以上の高齢CKD患者におけるHb値を11 g/dL以上、13 g/dL未満に管理することは推奨されるか？

推奨 75歳以上の高齢CKD患者の腎性貧血に対して、ESAと鉄製剤を用い、Hb値を11 g/dL以上、13 g/dL未満に管理することを提案するが、死亡リスクの観点からはHb値が9 g/dL以上の管理でも許容される。ESAを投与する際には、ESA抵抗性の原因となる病態の検索および是正に努め、ESA過剰投与とならないよう留意すべきである **C 2**。

解説

75歳以上の高齢CKD患者に特化した腎性貧血に関する臨床研究は非常に少ない。

保存期CKD患者の腎性貧血に対するESA投与時の目標Hb範囲を検証した大規模RCTのうち、CREATE試験の平均年齢は59歳¹、CHOIR試験の平均年齢は66歳²、TREAT試験の年齢中央値は68歳³である。また、わが国の保存期CKD患者321例を対象に行われた介入研究も平均年齢は各群64.1歳、65.2歳である⁴。したがって、これらの試験結果を直ちに75歳以上の高齢CKD患者に外挿することは困難と考えられる。

ただし、いずれの試験も75歳以上の症例を除外しているわけではない。特に、TREAT試験には75歳以上の症例が26.9%含まれており、75歳以上のサブグループで行われた一次エンドポイントに対する解析結果が若年層での結果とほぼ同様であったことが報告されている。現時点において、これらの試験結果を根拠とする保存期CKD患者全体に対する目標Hb範囲(11 g/dL以上、13 g/dL未満；第6章CQ1参照)を、75歳以上の集団で逸脱させる確固たる根拠は存在しない。よって、75歳以上の高齢CKD患者の腎性貧血治療における目標Hb範囲も11 g/dL以上、13 g/dL未満とするよう提案する。

一方、CHOIR試験では高Hb群で死亡や心不全のリスク、またTREAT試験でも高Hb群で脳卒中や血栓塞栓症のリスクが上昇していた。若年に比してCVDの合併頻度が高い高齢CKD患者において、高Hb値によるCVDリスクの上昇が懸念される。また、

CHOIR試験のpost hoc解析では、実際に目標Hb値に到達したか否かよりも高用量ESAの使用と予後不良との関連が強かったことが示されている⁵。高齢者では一般にESA抵抗性が高く、高いHb値を目指した過剰なESA投与は避けるべきであろう。

一般に血中Hb値は加齢とともに低下する。また、高齢者では身体活動量が低下し、最大酸素消費量は減少することから、高齢CKD患者の目標Hb範囲を若年者より低めに設定することは合理的かもしれない。実際、わが国の血液透析患者3,341例を対象としたコホート研究において、75歳未満ではHb<10 g/dLで死亡リスクの有意な上昇がみられたのに対し、75歳以上ではHb<9 g/dLでのみ有意な上昇が認められた⁶。したがって、生命予後の観点から高齢CKD患者の目標Hb範囲を低めに設定することが許容される可能性があるが、さらなるエビデンスの構築を要する。

参考文献

なし

引用文献

1. Drüeke TB, et al. N Engl J Med 2006 ; 355 : 2071-84.
2. Singh AK, et al. N Engl J Med 2006 ; 355 : 2085-98.
3. Pfeffer MA, et al. N Engl J Med 2009 ; 361 : 2019-32.
4. Tsubakihara Y, et al. Ther Apher Dial 2015 ; 19 : 457-65.
5. Szczech LA, et al. Kidney Int 2008 ; 74 : 791-8.
6. Hanafusa N, et al. Nephrol Dial Transplant 2014 ; 29 : 2316-26.

CQ 7

日常臨床において75歳以上の高齢CKD患者に対する薬剤使用で特に注意すべき薬剤はあるか？

推奨 75歳以上の高齢CKD患者においては代謝・排泄が低下しており、投与される機会の多いRA系阻害薬や利尿薬、ビタミンD製剤などの用量調節に注意が必要である。またポリファーマシーを避けるため、お薬手帳を確認するよう提案する **D 2**。

解説

高齢者は一般に除脂肪体重や体内の水分量の減少、代謝・排泄の低下により体内の薬物動態(吸収, 分布, 代謝, 排泄)が変化しており, さらにCKD患者においては腎機能が低下していることにより, 腎排泄型の薬剤は血中濃度が上昇しやすい^a。高齢者は慢性疾患を複数有することも多く, 長期の多剤併用が必要であったり, 認知機能低下によるアドヒアランスの低下や誤服用, 症状の訴えが遅い, または訴えにくいこともあり, しばしば薬剤による有害事象が若年者と比較して多く, 特にCKD患者において出現しやすいため注意が必要である。

1. 薬剤について

RA系阻害薬はDM合併CKD患者や中等度以上の尿蛋白を認めるDM非合併CKD患者では, 血圧および糸球体内圧を下げることによる尿蛋白減少・腎障害の進行抑制を目的にしばしば使用されるが, 高K血症や低血圧, 腎機能の低下などがみられることがある^b。特に高齢者に多い腎硬化症由来のCKD患者では, 糸球体内圧が上昇していないこともあり, RA系阻害薬の使用は糸球体内圧の過降圧・正常血圧AKIのリスク^cもあり注意を要する。

浮腫のコントロール・降圧を目的に利尿薬が高齢CKD患者においても使用されることがあるが, 食事量の低下・食思不振, 下痢・嘔吐・脱水などが合併すると, 低血圧による転倒やAKI, 低K血症, 低Na血症をきたすリスク^dがあるため注意を要する。

骨粗鬆症の予防やCKD-MBDのコントロールにビタミンD製剤が高齢CKD患者に使用されることがある。ビタミンD製剤単独またはCa剤との併用はいずれも高Ca血症の危険因子であり, 高Ca血症により

脱水状態になると, AKIをきたす^eため注意を要する。サイアザイド系利尿薬が高齢者の骨粗鬆症患者に有用であったとの報告^fがなされているが, 遠位尿細管でのCaの再吸収が亢進するため, ビタミンD製剤やCa剤と併用しているときは, 高Ca血症のリスクを増大させる可能性があり, 特に注意を要する。また骨粗鬆症治療薬として使用されるデノスマブは, 進行した高齢CKD患者において, 低Ca血症を生じる割合が多かったとの報告^gがある。

NSAIDsも腎機能低下の危険因子^hであり, 高齢CKD患者で脱水などを合併した状態で使用すると腎機能低下のリスクが上昇する(第15章CQ1参照)。

SU薬やビグアナイド薬は以前よりCKD患者において, 重症低血糖や乳酸アシドーシスのリスクがあることが知られており, GFR \leq 30では禁忌とされている。さらに近年使用頻度が増えているSGLT2阻害薬は, 重症低血糖, ケトアシドーシス, 脱水, 脳梗塞, 尿路生殖器感染症などの副作用が報告されており, 75歳以上の高齢者では慎重投与を行うように日本糖尿病学会から「SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation」ⁱが出されている。

2. 多剤併用：ポリファーマシー

厚生労働省の平成28年社会医療診療行為別統計の概況, 年齢階級別にみた薬剤種類数別件数の構成割合・1件当たり薬剤種類数における院外処方(薬局調剤)の割合は, 高齢者では5種類以上の薬剤を処方されている人が65~74歳で28.0%, 75歳以上では41.1%であると報告 **資料14**▶ されている。腎領域では一般的に, 降圧薬, 尿酸降下薬や脂質低下薬, 抗DM薬などがしばしば使用される。腎機能障害が進行するとさらに薬剤が増える傾向があり **資料15**▶,

特に高齢CKD患者においてポリファーマシーは重要な問題である。

ポリファーマシーは処方薬剤が5～6種類以上で定義されることが多い。多剤併用は内服忘れや内服間違いによる薬物有害事象増加の危険因子であることから、多剤併用を避けるために「予防薬のエビデンスは妥当か?」、「対症療法は有効か?」、「薬物療法以外の手段は?」、「優先順位は?」という4点を中心に、各薬剤の適応を再考し、処方薬剤に優先順位をつけて必要性の低いものを中止する努力が必要である¹。特に他院からの処方との重複、および併用注意・禁忌の組み合わせを避けるため、お薬手帳などを使用し確認することは重要である。また服薬管理においても合剤などを使用して服薬数を減らすことや、調剤の一包化などの服用方法の簡便化、服薬カレンダーの利用など介護者が管理しやすい服用方法、

口腔内崩壊錠や貼付剤など剤形の工夫などが大事である。

参考文献

- a. 日本老年医学会, 他編: 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015, メジカルビュー社, 40-51, 2015.
- b. Makani H, et al. BMJ 2013 ; 346 : f360.
- c. Abuelo JG. N Engl J Med 2007 ; 357 : 797-805.
- d. Khow KS, et al. Curr Drug Saf 2014 ; 9 : 2-15.
- e. 大嶋清宏, 他. 日救急医会誌2013 ; 24 : 345-50.
- f. Puttnam R, et al. JAMA Intern Med 2017 ; 177 : 67-76.
- g. Dave V, et al. Am J Nephrol 2015 ; 41 : 129-37.
- h. Ailabouni W, et al. Drugs Aging 1996 ; 9 : 341-51.
- i. 日本糖尿病学会 SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会. http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_SGLT2.pdf 2017.12.5 アクセス

引用文献

なし

CQ 1

透析療法を適切に準備するには、どの時期に腎臓専門医に紹介すべきか？

推奨 透析導入前に腎臓専門医を受診することで、移植や透析療法の選択への影響、透析導入時のバスキュラーアクセス作成率の上昇や、透析導入後の早期死亡が減少する可能性が報告されており、少なくともCKDステージG4になった段階で腎臓専門医・専門医療機関を紹介することを提案する **C 2**.

解説

健診などで高度の蛋白尿、もしくは蛋白尿や血尿がともに陽性の場合や、腎機能障害を認めた場合には、腎生検を含めた精査を検討するために一度は腎臓専門医・専門医療機関を受診させることが推奨される。そのうち安定し、かかりつけ医での診療を行っているCKD患者において、腎機能障害が進行しRRTが必要となる可能性が高い場合には、その準備のために腎臓専門医・専門医療機関への受診が必要となる。CKDステージG3aまでの患者の診療はかかりつけ医が中心となるのに対し、G3b以上、特にG4以上の患者は腎臓専門医・専門医療機関による診療が重要である^a。これには、①CKDに伴う貧血などのさまざまな合併症に対応することで腎機能低下速度が緩やかになり透析導入が遅延できる可能性があること、②RRTとしての血液透析、腹膜透析、移植療法について十分な説明を受けることにより治療の選択の幅が広がること、③その選択に合わせて適切な時点で準備が進められることが理由としてあげられる。これまで行われた透析導入症例を対象としたコホート研究では、透析導入前に腎臓専門外来を受診した期間が長い(3~6カ月以上)、あるいは回数が多いほど、透析導入後1~2年間の生命予後が良いことが報告されている^{1~4}。その要因として透析導入時に合併症である貧血のコントロールが良いこと、

血液透析の場合にはバスキュラーアクセスの作成率が高く緊急用カテーテルの使用率が低いことなどがあげられている。これらの研究は透析導入となった症例を後ろ向きに検討したコホート研究であり、早期・頻回受診の定義が異なること、腎臓専門外来の受診が少なかった症例は腎機能増悪の進行が早く、透析導入後も予後が不良である血管炎などの疾患が多く含まれている可能性があるなどの問題がある。しかしCKD診療において、透析導入前の説明や準備のために少なくともCKDステージG4になった段階で、かかりつけ医と腎臓専門医・専門医療機関が密接に連携して診療にあたることが望ましいと考える。

参考文献

- a. 平成27~29年度日本医療研究開発機構委託研究「慢性腎臓病(CKD)進行例の実態把握と透析導入回避のための有効な指針の作成に関する研究」CKDステージG3b~5診療ガイドライン2017(2015追補版), 日腎会誌 2017; 59(8): 1093-1216. <https://cdn.jsn.or.jp/data/ckd3b-5-2017.pdf> 2018.4.6アクセス

引用文献

1. Orlando LA, et al. N C Med J 2007; 68: 9-16.
2. Fischer MJ, et al. BMC Nephrol 2016; 17: 103.
3. Nakamura S, et al. Circ J 2007; 71: 511-6.
4. Baek SH, et al. PLoS One 2015; 10: e0128715.

CQ 2

腎障害の進展を抑制し、透析導入を遅延させるためにCKDステージG3b以降の患者に多職種による患者教育が推奨されるか？

推奨 腎臓専門医と専門看護師によるチーム医療は透析導入を遅延させる可能性があり、CKDステージG3b以降の患者に対する多職種によるチーム医療を行うことを提案する **C 2**.

解説

CKD診療の根幹となる食事療法や薬物療法では、生活習慣改善を基盤とした患者自身の治療の実行が必要であり、その原動力となる患者教育は重要な意味を持つと考えられる。CKD診療では複数の合併症を持つ症例が多く、患者教育は症例や病態に応じて重要なポイントが異なる。例えば、血圧、血糖、脂質など総合的なコントロールが必要であること、服薬アドヒアランスの確認だけでなく、腎機能に影響を与えるほかの薬剤の使用がないか確認することなど、内容が多岐にわたる。そこで医師のみならず多職種が患者教育にかかわることによって、患者はこれら多項目の指導を繰り返し受けることになる。また、職種によって異なる視点から指導を行うことによって、患者教育の効果の上昇が期待される。実際に大規模な観察研究ではチーム医療がCKD進行の抑制に有効であることが示唆された¹。しかし、かかりつけ医あるいは腎臓専門医のみの診療と、腎臓専門医、専門看護師によるチーム医療を比較したRCTでは、CVDの抑制効果は明らかではなく²、腎機能障害の進行に関して有意な抑制効果はなかったとする報告³と、有効であったとする報告⁴があり結果は一定ではない。一方でわが国においては、す

でにDKD患者に対して、多職種によるチーム医療を行った場合に「糖尿病透析予防指導管理料」が算定されており、多職種によるチーム医療が評価されている。ほかの原疾患によるCKDにおいてもチーム医療の効果は期待され、医師を中心として看護師、薬剤師、管理栄養士、医療ソーシャルワーカーなどが協力し、患者背景なども含めた包括的な対応が望まれる。そこでCKDステージG3b以降の患者では、可能な範囲で専門医療機関でのチーム医療を活用することを提案する。ただし今後どのようなチーム医療がCKDの進展を抑制し、透析導入を遅延させるために有効か検証することが重要と考えられる。

参考文献

なし

引用文献

1. Bayliss EA, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 704-10.
2. van Zuilen AD, et al. Kidney Int 2012 ; 82 : 710-7.
3. Barrett BJ, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 1241-7.
4. Peeters MJ, et al. J Am Soc Nephrol 2014 ; 25 : 390-8.

CQ 3

透析導入時にCVDのスクリーニングは推奨されるか？

推奨 CVDのスクリーニングの有用性に関する明確なエビデンスは認められないが、CKDはCVDの危険因子であることを考慮し、遅くとも透析導入時にはCVDの合併に関する検査を行うよう提案する **D 2**.

解説

透析導入時にCVDスクリーニングを行い、所見の有無で予後を比較した研究はいくつか存在するが^{1,2}、CVDスクリーニングを施行した場合としなかった場合を比較した研究は存在しなかった。しかし、CKDはCVDの危険因子であり、CVDの既往は、そのあとのCVD発症リスクならびに死亡リスクを上昇させるため^{3,4}、**まずは胸部X線、心電図や心エコーなどの非侵襲的な検査を行うことを提案する**^{5,6}。さらに**必要な症例では、循環器内科にコンサルトして、心筋シンチや侵襲的な検査であるが冠動脈造影などを検討することも必要である**。CKDステージが進行すると、造影剤を用いた検査による腎機能への悪影響が懸念されるが、腎機能の悪化を必ずしも全例できたすわけではないため^{7,8}、そのメリットとデメリットを考慮して、必要性が高いと判断された場合には検査を行うことが望ましい⁹。

スクリーニングを行うべき時期についての明確なエビデンスは認められなかったが、CVDの合併を疑わせる症状・症候がある場合には、どのCKDステージであってもCVDスクリーニングを行うべきである。また、症状・症候がない場合であっても、透析導入前のシャント造設あるいは腹膜透析カテーテル挿入術の術前にはCVDスクリーニングが必要となるため、遅くとも透析導入を考える時期にはCVDスクリーニングを行うよう提案する。

さまざまなエビデンスから、CKD患者でeGFR

30～59はCVDの「高リスク」、eGFR<30は「超高リスク」と分類されている^a。CKD患者のCVDでは、加齢、性別(男性)、喫煙、高血圧症、DM、脂質異常症といった古典的危険因子以外にも、蛋白尿、貧血、炎症、CKD-MBDなどCKD特有の危険因子があることが知られている。そのため、これら古典的危険因子のみにとらわれずに、CKD自体がCVDの危険因子であることを意識して診療にあたるのが重要である。蛋白尿の多い症例やeGFRが低下した症例ではCVDの発症が特に多いことが知られており(第1章参照)、そのような症例ではCVDの合併を念頭に置いて診療にあたるのが望ましい。

参考文献

a. Piepoli MF, et al. Eur Heart J 2016 ; 37 : 2315-81.

引用文献

1. Patel RK, et al. Am J Transplant 2008 ; 8 : 1673-83.
2. Hase H, et al. Kidney Int 2006 ; 70 : 1142-8.
3. Tanaka Y, et al. Nephrol Dial Transplant 2007 ; 22 : 2917-23.
4. Trivedi H, et al. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 258-66.
5. Gill JS, et al. J Am Soc Nephrol 2005 ; 16 : 808-16.
6. Szeto CC, et al. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 1966-72.
7. Kumar N, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009 ; 4 : 1907-13.
8. McDonald RJ, et al. Radiology 2014 ; 273 : 714-25.
9. Kumar N, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 1912-9.

第14章 腎移植

CQ 1

腎提供後ドナーに保存期CKDとしてのフォローアップは推奨されるか？

推奨 腎提供後ドナーに保存期CKD患者と同等のフォローアップを行うよう提案する **D 2**.

解説

腎提供後ドナーを一般住民あるいはドナーになり得る健康状態の集団と比較した観察研究は複数存在するが、腎提供後ドナーをフォローアップした群としなかった群と比較した研究は検出できなかった。しかし、臓器移植手術前から術後長期にわたる身体的・精神的安全性や診療行為の妥当性・透明性を担保し、腎移植に対する社会からの許容を得るためにも腎提供後ドナーのフォローアップは重要と考えられ、腎提供後ドナーに保存期CKD患者と同等のフォローアップを行うよう提案する。フォローの内容や頻度についての明確なエビデンスもないが、本ガイドラインなどを参考にCKDと同等で、年齢相応の健康チェックを、最低年1回行うことを提案する^a。

腎提供後の生命予後、CVD発症、ESKD進展をアウトカムとした観察研究では、一般住民と比較すると生体腎ドナーは総じてこれらアウトカムのリスクは同等あるいは良好である^{1,2}。しかし、ドナーになり得る健康状態の集団と比較すると、生体腎ドナーは同等あるいは不良である^{3,4}。これらの結果から、本来健康であるはずの生体腎ドナーが腎提供によって、これらアウトカムのリスクを獲得していることが示唆される。事実、腎機能低下^{1,5}、高血圧発症⁵、尿蛋白出現¹といったCVDや腎機能悪化の危険因子を、腎提供後新たに有することが複数の観察研究で報告されている。

そのため米国^aならびにわが国^bのガイドラインで

は、腎提供後ドナーのフォローアップの重要性が明記されている。米国のガイドライン^aではドナーをCKDとして管理することを推奨し、年齢相応の健康チェックと健康維持を生涯にわたり継続することの必要性が明記されている。わが国のガイドライン^bでも、移植施設とその関連医療機関や連携施設とで、腎提供後長期にわたるフォローについて情報共有可能な診療体制を整備すべきと明記されている。腎提供後ドナーに検尿異常や腎機能低下といった腎障害や、耐糖能障害、高血圧症などが出現した際には腎臓専門医・専門医療機関に相談し、進行抑制に努めることが重要である。なお、本CQの推奨レベルは低いですが、腎提供後ドナーのフォローアップの重要性が低いという意味ではないことは強調したい。

参考文献

- a. Lentine KL, et al. *Transplantation* 2017 ; 101 (8S Suppl 1) : S1-S109.
- b. 日本移植学会・日本臨床腎移植学会 生体腎移植ドナーガイドライン策定合同委員会, 日本腎臓学会・腎移植推進委員会. 生体腎移植のドナーガイドライン, 2014.

引用文献

1. Ibrahim HN, et al. *New Engl J Med* 2009 ; 360 : 459-69.
2. Okamoto M, et al. *Transplantation* 2009 ; 87 : 419-23.
3. Muzaale AD, et al. *JAMA* 2014 ; 311 : 579-86.
4. Mjøen G, et al. *Kidney Int* 2014 ; 86 : 162-7.
5. Gossman J, et al. *Am J Transplant* 2005 ; 5 : 2417-24.

CQ 2

腎移植を希望する患者に先行的腎移植 (PEKT) は推奨されるか？

推奨 腎代替療法として腎移植を希望する患者に対して、PEKTを提案する **D 2**.

解説

PEKTは生体腎においても献腎においても、腎機能予後、生命予後が良好な移植として知られている。しかしながら、SRを行い、アウトカムが総死亡である研究を24編、ESKD 29編、心血管イベント1編を検討した結果、PEKTに関する臨床研究はすべて観察研究であり、ほとんどは症例数が少なくおおむね数年程度と観察期間も短い。さらに交絡調整を行っている研究も限定的で、全体的なエビデンスとしては弱いと言わざるを得ない。しかも、多くの研究でPEKTは非PEKTに比べて総死亡やESKDのリスクが低い傾向にあるものの、統計学的に有意な結果を示した研究は一部であった^{1,2}。わが国からの報告も必ずしもPEKTを支持するものとはいえない³。このようにPEKTを支持するエビデンスは高くはないが、全死亡、ESKD、CVDのアウトカムにおいて、非PEKTと比べPEKTの効果が同等ないしは良好で効果の一貫性がおおむね保たれており、またPEKTは移植患者のQOLを改善し、医療費も軽減することが示されている。さらにわが国では生体腎移植の15.3%が純粹な意味でのPEKT(直前透析を含めると26%)であるが^a、KDOQIでは全腎移植のうちPEKTが占める割合を50%に上げる目標を掲げているなど^b、PEKTは世界的に推奨されている。また、

非PEKTの場合は透析アクセスの作成など、一時的であるにせよ透析を行うことに伴う患者の負担は無視できないうえに、患者の価値観や好みの点からも透析導入前に腎移植を行うことは有益と考えられる。

なお、PEKTを施行する時期は透析導入のタイミングと同様で、早ければ早いほどよいというものではない。PEKTの適正なタイミングは単純にeGFRだけで決められるものではなく、腎機能以外の要素も勘案した総合評価で決定すべきである。そのため、患者がPEKTを希望した場合は腎移植専門医療機関への余裕をもった紹介が必要である。ステージG4になったら腎臓専門医・専門医療機関もしくは腎移植専門医療機関に紹介すべきである。

参考文献

- a. 日本移植学会・日本臨床腎移植学会. 腎移植臨床登録集計報告(2016)2015年実施症例の集計報告と追跡調査結果. 移植2016; 51: 124-44.
- b. Abecassis M, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 471-80.

引用文献

1. Jay CL, et al. Transplantation 2016; 100: 1120-7.
2. Witzcak BJ, et al. Transplantation 2009; 88: 672-7.
3. Okumi M, et al. Clin Exp Nephrol 2017; 21: 1105-12.

CQ 3

腎移植を希望するDKDの患者に先行的腎移植(PEKT)は推奨されるか？

推奨 腎代替療法として腎移植を希望するDKDの患者に対して、PEKTを提案する **D 2**。**解説**

PEKTに関する論文は数多く存在するが、DKDを対象としたPEKTについての論文は極めて少ない。本CQに対するSRを行い、アウトカムが総死亡である研究を9編、心血管イベント2編、感染症2編を検討した結果、PEKTに関する臨床研究はすべて観察研究であった。また、多くの論文では1型DM患者への臍腎移植に関してPEKTと非PEKTの効果を比較しており、2型DMに対する腎移植に関してPEKTと非PEKTの効果を比較したものは1編のみであった¹。そのため、わが国の実臨床で患者数の多い2型DM患者に対するPEKTの効果についてのエビデンスは限定的である。一方で、他疾患による腎不全患者と同様にDKDの腎不全患者においても、PEKTにより透析アクセスの準備や透析そのものが不要となることでメリットを享受できる可能性も高いことを勘案し、最終的に弱い推奨とした。

総死亡、あるいはCVDをアウトカムとした研究では、総じてPEKTのほうが非PEKTよりもリスクが低い傾向にあったが、統計学的に有意な結果を示した研究は一部であった^{1,2}。感染症をアウトカムとした研究では、PEKTの有意性は明らかではなかった^{3,4}。症例数が少なく、観察期間が短い研究が多く、また、

交絡因子を調整した研究も一部のみであり、全体的なエビデンスとしては弱いと言わざるを得ない。

PEKTの害については観察研究しか存在しないため、文献上の評価は困難である。一般的には透析導入前に腎移植を行うほうが、透析アクセスの作成が不要である点から益が大きいと考えられるが、特にDKD患者の場合は合併症が多く周術期リスクも高いため、状況によっては透析導入後に腎移植を行ったほうがよい可能性も否定できない。PEKTの益と害のバランスは患者によって異なる可能性があり、腎臓専門医・専門医療機関もしくは腎移植専門医療機関にCKDステージG4の段階で相談することが必要である。

参考文献

なし

引用文献

1. Becker BN, et al. Arch Intern Med 2006 ; 166 : 44-8.
2. Pruijm MT, et al. Transplantation 2006 ; 81 : 1119-24.
3. Stratta RJ, et al. Transplantation 1993 ; 55 : 1097-103.
4. Son YK, et al. Transplant Proc 2010 ; 42 : 3497-502.

CQ 1

疼痛のあるCKD患者にNSAIDsかアセトアミノフェンのいずれが推奨されるか？

推奨 疼痛のあるCKD患者への短期投与においては、特に腎血流やGFRの減少している高齢者を中心にアセトアミノフェンはNSAIDsより安全な可能性があり、その使用を提案する。ただしアセトアミノフェンについても長期投与時の安全性は不確定である **D 2**。

解説

NSAIDsは腎細動脈に存在するCOX-2を阻害するため糸球体血流を減少させる。また近位尿細管から分泌されるため、特に高用量使用時には直接的な尿細管細胞障害もきたす。これらの機序によりNSAIDs使用時には腎障害をきたし得る。一方、アセトアミノフェンには鎮痛作用はあるもののCOX-2を阻害しないため、糸球体血流減少作用はない。このため特に腎血流やGFRの減少している患者(例:CKD, 動脈硬化, 高齢, 脱水, 心不全, 利尿薬使用, RA系阻害薬使用など)では、鎮痛薬としてNSAIDsよりアセトアミノフェンが使用されている。欧米でOTC薬として汎用されるイブプロフェンを中心に、CKD患者にNSAIDsを使用した際に腎機能が悪化するという報告が古くから多数存在する^{1~4}。KDIGOガイドラインでは、NSAIDsはeGFR<30の症例とリチウムないしRA系阻害薬を使用中の症例では投与を避けること、eGFR<60の症例では継続的な投与を避けることが提案されている。

これらを背景として今回アセトアミノフェンとNSAIDsを直接比較した研究を収集したが、論文数は限られていた。上記のように腎虚血の高リスク群では、少なくとも短期投与においてアセトアミノフェンの優越性があると理論上考えられるが、今後の検討が待たれる。なお、アセトアミノフェンには抗炎症作用がないことも使用の際に留意すべきである。

一方、アセトアミノフェンについても長期投与時には毒性代謝物による腎間質障害作用があることも

報告されている。アセトアミノフェン、アスピリンを含むNSAIDsの長期投与を検討した症例対照研究ではアセトアミノフェン、アスピリンのいずれも腎不全発症へ寄与する可能性が示唆され⁵、また別の後ろ向き研究では、CKDステージG3~5の進行例においていずれの薬剤においても投与量とCKD進展には明らかな関連性はないとされた⁶。しかし同一著者らによるアスピリン常用、アセトアミノフェン常用、非常用の3群の比較では前2者で腎機能の悪化はむしろ緩徐であったとする報告もあり⁷、見解が一定しない。また、アセトアミノフェンは他の鎮痛薬との複合剤の長期大量服用が原因で腎乳頭壊死をきたすという報告もあり^b、複合剤を含むアセトアミノフェンの長期投与時における安全性に関しては明確なエビデンスはない。

参考文献

- a. Andrassy KM. *Kidney Int* 2013 ; 847 : 622-3.
- b. Elseviers MM, et al. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 28 : S48-55.

引用文献

1. Whelton A, et al. *Ann Intern Med* 1990 ; 112 : 568-76.
2. Whelton A, et al. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 1465-70.
3. Whelton A, et al. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 1495-502.
4. Gooch K, et al. *Am J Med* 2007 ; 120 : 280. e1-7.
5. Ford C, et al. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1801-8.
6. Nderitu P, et al. *BMJ Open* 2014 ; 19 : 4 : e005581. doi : 10.1136/bmjopen-2014-005581.
7. Evans M, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 1908-18.

CQ 2

CKD患者に球形吸着炭の投与は推奨されるか？

推奨 CKD患者への球形吸着炭の投与によるESKD，死亡の抑制効果は明確ではないが，腎機能悪化速度を遅延させる可能性があるため使用を考慮してもよい **C 2**.

解説

球形吸着炭に関する多くの臨床試験がわが国を中心に，おもにCKDステージG4以降の症例を対象として行われているが^{1~23}，腎予後を改善させたという報告は乏しく^{1,3,6,14}，そのほとんどが後ろ向きコホート研究である^{3,6,14}。また，生命予後を改善させたという報告はない。大規模なRCTとして，1,999例のCKD症例(血清Cr値<5.0 mg/dL)を9 g/日の球形吸着炭投与群とプラセボ群とに割り付けたEPPIC試験があげられる⁴。本試験においては，血清Cr値の倍化，ESKDへの進展および死亡を複合エンドポイントとした場合，両群に有意差を認めず，球形吸着炭の有用性は否定的であった。しかしながら，本試験の米国症例のみのサブ解析において，糖尿病性腎症症例のみを抽出した際にはESKD進展率が球形吸着炭群で低値であった¹。一方，ESKD，血清Cr値倍化，50%以上のeGFR低下を複合エンドポイントとして，579例のCKD症例(eGFR 15~59)を6 g/日の球形吸着炭投与群と非投与群で比較したRCTにおいても，両群に有意差を認めなかった²。また，わが国における460例のCKD症例(血清Cr値<5.0 mg/dL)を，従来の低たんぱく質食と降圧薬投与のみを行う対照群と，それに球形吸着炭6 g/日を加えた群とに割り振ったRCT(CAP-KD試験)においても，血清Cr値の倍化，血清Cr値6.0 mg/dL以上への上昇，ESKDへの進展および死亡の複合エンドポイントで有意差を認めなかった¹⁰。以上より，生命予後・腎機能予後の改善を目的とした場合，球形吸着炭の投与を積極的には推奨できない。

しかしながら，球形吸着炭により腎機能の各種指標(血清Cr値，1/血清Cr値，推定CCr値，eGFR，およびそれらの変化速度)が改善したという報告は多数認められる^{5,8~11,13~15,18~23}。前述のCAP-KD試験

において，推定CCr値およびeGFRの低下速度は球形吸着炭群で有意に改善がみられた¹⁰。また単群ではあるが，884例のCKD症例に対して球形吸着炭6 g/日を6カ月間投与した研究では，投与前と比較して1/血清Cr値の悪化速度が有意に改善した²¹。進行したCKD症例(eGFR<15)における検討では，51例のESA製剤未投与のCKDステージG5症例に対する6 g/日の球形吸着炭3カ月間投与と非投与によるクロスオーバー試験で，球形吸着炭を追加した場合に血清Cr値・eGFR悪化の改善，ならびに貧血増悪抑制効果が確認された⁵。以上より，球形吸着炭の投与により腎機能悪化速度を遅延させる可能性がある。

また，わが国の前向きRCTを費用対効果の点で解析した研究では，3年間における推定費用は球形吸着炭の使用により減少するとの結果が得られている¹²。さらに前述のCAP-KD試験のサブ解析においても，球形吸着炭の使用により非使用例と比較して質調整生存年(Quality-adjusted life year : QALY)が0.22/人保たれており，QOLならびに費用対効果の点で優れていた⁷。

以上より，ハードエンドポイントを考慮したCKD患者への球形吸着炭の使用は推奨できないが，腎機能の指標の一部を改善させ，CKDの進行を抑制する可能性があるため，CKDに対する特異的な治療がない現時点では，その使用を考慮してもよい。しかし使用する場合は漫然と使用せず，定期的に効果を評価して使用するべきである。

参考文献

- a. Wu HM, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2014 ; 10 : CD007861.

引用文献

1. Schulman G, et al. BMC Nephrol 2016 ; 17 : 141.

2. Cha RH, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2016 ; 11 : 559-67.
3. Sato E, et al. Heart Vessels 2016 ; 31 : 1625-32.
4. Schulman G, et al. J Am Soc Nephrol 2015 ; 26 : 1732-46.
5. Wu IW, et al. Nephrol Dial Transplant 2014 ; 29 : 1719-27.
6. Hatakeyama S, et al. Int J Nephrol 2012 ; 2012 : 376128.
7. Hayashino Y, et al. Diabetes Res Clin Pract 2010 ; 90 : 154-9.
8. Shibahara H, et al. J Nephrol 2010 ; 23 : 535-40.
9. Nakamura T, et al. Metabolism 2011 ; 60 : 260-4.
10. Akizawa T, et al. Am J Kidney Dis 2009 ; 54 : 459-67.
11. Konishi K, et al. Diabetes Res Clin Pract 2008 ; 81 : 310-5.
12. Takahashi T, et al. Nephrology 2008 ; 13 : 419-27.
13. Yorioka N, et al. J Nephrol 2008 ; 21 : 213-20.
14. Ueda H, et al. Ther Apher Dial 2007 ; 11 : 189-95.
15. Shoji T, et al. Nephron Clin Pract 2007 ; 105 : c99-107.
16. Schulman G, et al. Am J Kidney Dis 2006 ; 47 : 565-77.
17. Marier JF, et al. Am J Nephrol 2006 ; 26 : 136-41.
18. Takahashi N, et al. Int J Urol 2005 ; 12 : 7-11.
19. Sanaka T, et al. Ther Apher Dial 2004 ; 8 : 232-40.
20. Nakamura T, et al. Kidney Blood Press Res 2004 ; 27 : 121-6.
21. Sanaka T, et al. Am J Kidney Dis 2003 ; 41 : S35-7.
22. Ebihara I, et al. Nephron 1999 ; 83 : 169.
23. Owada A, et al. Kidney Int Suppl 1997 ; 63 : S188-90.

CQ 3

ヘルペスウイルス感染症に罹患したCKD患者に、腎機能に応じた抗ウイルス薬の減量は推奨されるか？

推奨 単純ヘルペス/帯状疱疹ウイルス感染症に罹患したCKD患者に対する抗ウイルス薬の投与では、腎機能の評価に基づいた投与設計を行うことを提案する。多くの場合、腎機能に基づく薬物投与設計を行うことで有害事象発現の減少が期待できるが、投与量を調整しても有害事象の発現には十分留意する必要がある **D 2**。

解説

これまでに単純ヘルペス/帯状疱疹ウイルス感染症に罹患したCKD患者への抗ウイルス薬使用による有害事象の症例報告は複数存在し、その多くは有効血中濃度をはるかに超えた濃度で発症している^{1~4}。一方、抗ウイルス薬を使用した患者を対象にCKDの有無による影響を解析したRCTやメタ解析は存在せず、抗ウイルス薬使用によるESKD進展、AKI発症、脳症発症に関する観察研究が1編ずつみつかった^{5~7}。

18歳以上(平均年齢68歳)のCKD患者を対象として、単純ヘルペス/帯状疱疹ウイルス感染症の罹患の有無によるESKD進展リスクを検討したコホート研究では、ウイルス感染自体がESKD進展の危険因子であると報告している⁵。サブグループ解析として、ウイルス感染に罹患したCKD患者への抗ウイルス薬投与では、外用抗ウイルス薬、経口抗ウイルス薬に比較して静注抗ウイルス薬の使用によりESKD進展リスクが上昇することが示唆されている。

単純ヘルペス/帯状疱疹ウイルス感染症に罹患した65歳以上の高齢者(一部CKD患者を含む)を対象とした後ろ向きコホート研究では、経口のアシクロビルまたはバラシクロビルを投与した群とファムシクロビルを投与した群とでAKI発症に有意差はなかった⁶。サブグループ解析としてCKDの有無で比較をしているが、薬剤間でAKI発症に有意差は認められていない。さらに同グループから、単純ヘルペス/帯状疱疹ウイルス感染症に罹患した65歳以上の高齢者(一部CKD患者を含む)を対象として、抗ウイルス薬の高用量投与群と低用量投与群とで、脳症発症のリスクを検討した後ろ向きコホート研究が報告されているが、両群間に明らかな有意差は認められなかった⁷。また、

サブグループ解析としてCKDの有無で比較しているが、両群間で脳症発症に有意差は認められていない。

これらの報告は、いずれも観察研究のサブグループ解析であり、エビデンスとしてはかなり弱いものとなっているが、CKD患者への抗ヘルペスウイルス薬投与は、薬剤の排泄遅延により高い血中濃度が持続する可能性があり、腎機能に応じた用法・用量調節が必要である(本章CQ6参照)^{a,b}。CKD患者への抗ウイルス薬投与の安全性または有害事象(ESKD進展、AKI発症、脳症発症など)を十分検討した報告はない。投与量を調節したにもかかわらず有害事象が発現したとする国内からの症例報告もあり⁸、併用薬剤や慎重な腎機能の評価の実施、個々の患者の状態に留意し、飲水の励行、適切な補液をするなど対策を講じながら投与する必要がある。

参考文献

- a. 厚生労働省科学研究費補助金 平成27年度日本医療開発機構 腎疾患実用化研究事業「慢性腎臓病の進行を促進する薬剤等による腎障害の早期診断法と治療法の開発」薬剤性腎障害の診療ガイドライン作成委員会編。薬剤性腎障害診療ガイドライン2016, 2016。
- b. 日本腎臓病薬物療法学会。腎機能低下時に最も注意が必要な薬剤投与量一覧 <https://www.jsnp.org/ckd/yakuzaitoyoryo.php> 2018.2.6 アクセス

引用文献

1. Cohen SM, et al. Ann Intern Med 1984 ; 100 : 920.
2. Spiegel DM, et al. JAMA 1986 ; 255 : 1882-3.
3. Swan SK, et al. Ann Intern Med 1989 ; 111 : 188.
4. Eck P, et al. N Engl J Med 1991 ; 325 : 1178-9.
5. Lin SY, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014 ; 33 : 1809-15.
6. Lam NN, et al. Am J Kidney Dis 2013 ; 61 : 723-9.
7. Lam NN, et al. BMC Pharmacol Toxicol 2014 ; 15 : 48.
8. 森本健幹, 他. 日臨救急医学会誌2014 ; 17 : 468-72.

CQ4

CKDは非弁膜症性心房細動を有する患者の抗凝固薬治療にどのように影響するか？

推奨 CKD患者に合併する非弁膜症性心房細動に対する抗凝固薬治療は、総死亡および血栓塞栓症発症のリスクを軽減させる可能性がある。一方、重篤な出血合併症の発症のリスクを増加させるので、個々の症例において利益と不利益のバランスを考慮して投与の判断をする **D 2**。

解説

心房細動による心原性脳塞栓症は予後が不良であるため、予防のための抗凝固薬治療が重要である。しかし一方で、CKD患者に対する抗凝固薬治療は脳出血のリスクを高め、さらに全身の出血性合併症のリスクを高めることが示唆されている。そこで、非弁膜症性心房細動を有する患者で抗凝固薬治療の適応となる場合、合併するCKDの影響について検証した。

2009年に直接トロンビン阻害薬が塞栓症の予防において、ワルファリンに対する非劣性のみならず優越性を示し、出血性合併症を減らしたとの報告がなされ^a、心房細動患者の抗血栓療法は大きな転換期を迎えた。そのうち数々のエビデンスが蓄積され、循環器領域のガイドラインにおいては非弁膜症性心房細動を有する患者の抗凝固薬治療として新規経口抗凝固薬がワルファリンより強く推奨されている^{b,c}。

一方、各種出血危険因子から出血を予測するスコアであるHAS-BLEDスコアにCKDの存在が含まれてはいるものの、CKDの存在がいかに影響するかは明確に述べられていない^d。そこで28編の文献^{1~28}を選び、SRを行った。しかし薬剤間の比較試験が多いなか、CKDの有無が主たる介入/曝露となる報告はなかった。eGFRもしくはCCrの値で層別化してデザインされた報告が6編^{2,6,15,16,26,27}あり、また試験結果の解析において同様に層別化もしくはCKDの有無で解析された報告^{1,9,17~22,25,28}が10編あった。

総死亡の減少については、ワルファリンによる抗凝固薬治療がCKDの有無にかかわらず効果があるとの報告^{17,22}がある一方、直接経口抗凝固薬(direct oral anticoagulant: DOAC)も含め、総死亡を増加させたという報告はなかった。血栓塞栓症発症につ

いては、CKD群やeGFR低値群において抗凝固薬治療を行っても発症の増加を認めたという報告^{15,16}がある一方、抗凝固薬治療がCKDの有無にかかわらず発症抑制効果を認めたという報告^{9,15,17,18,22}もあった。重篤な出血性合併症の増加については、アウトカムとして検討されたすべての試験で、CKDの存在やeGFRの低下は抗凝固薬治療を行う際に重篤な出血性合併症を増加させると報告^{2,15,17,18}されている。

以上より、CKD患者への抗凝固薬治療はワルファリン、DOACにかかわらず総死亡および血栓塞栓症発症のリスクを軽減する可能性があるが、出血性合併症のリスクを増加させる。またDOACは高度腎機能障害では使用禁忌である。抗凝固薬治療による利益と不利益のバランスを判断することが困難な患者の場合には、腎臓専門医や循環器専門医、もしくは専門医療機関にコンサルトすべきである。

参考文献

- a. Connolly SJ, et al. N Engl J Med 2009 ; 361 : 1139-51.
- b. January CT, et al. J Am Coll Cardiol 2014 ; 64 : e1-e76.
- c. Camm AJ, et al. Eur Heart J 2010 ; 31 : 2369-429.
- d. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2012年度合同研究班報告)：心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版)。2014.

引用文献

1. Uchiyama S, et al. J Stroke Cerebrovasc Dis 2014 ; 23 : 1142-7.
2. Jun M, et al. BMJ 2015 ; 350 : h246.
3. Bonde AN, et al. J Am Coll Cardiol 2014 ; 64 : 2471-82.
4. Khalid F, et al. Ren Fail 2013 ; 35 : 1228-35.
5. Chang CC, et al. Clin Interv Aging 2013 ; 8 : 523-9.
6. Koretsune Y, et al. Circ J 2015 ; 79 : 1486-95.
7. Pathak R, et al. Am J Cardiol 2015 ; 115 : 323-7.
8. Hernandez I, et al. JAMA Intern Med 2015 ; 175 : 18-24.

9. Hohnloser SH, et al. *Eur Heart J* 2012 ; 33 : 2821-30.
10. Providência R, et al. *Am J Cardiol* 2014 ; 114 : 646-53.
11. Suzuki M, et al. *J Cardiol* 2014 ; 64 : 482-7.
12. Chiu PF, et al. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2014 ; 52 : 504-8.
13. Friberg L, et al. *Eur Heart J* 2015 ; 36 : 297-306.
14. Carrero JJ, et al. *JAMA* 2014 ; 311 : 919-28.
15. Olesen JB, et al. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 625-35.
16. Go AS, et al. *Circulation* 2009 ; 119 : 1363-9.
17. Jun M, et al. *Am J Kidney Dis* 2017 ; 69 : 734-43.
18. Bonde AN, et al. *Stroke* 2016 ; 47 : 2707-13.
19. Hijazi Z, et al. *JAMA Cardiol* 2016 ; 1 : 451-60.
20. Bohula EA, et al. *Circulation* 2016 ; 134 : 24-36.
21. Bai Y, et al. *Thromb Res* 2016 ; 137 : 46-52.
22. Dahal K, et al. *Chest* 2016 ; 149 : 951-9.
23. Goette A, et al. *Lancet* 2016 ; 388 : 1995-2003.
24. Gómez-Outes A, et al. *J Am Coll Cardiol* 2016 ; 68 : 2508-21.
25. Raccach BH, et al. *Chest* 2016 ; 149 : 1516-24.
26. Carter AA, et al. *Can J Hosp Pharm* 2015 ; 68 : 369-77.
27. Lee KH, et al. *Europace* 2015 ; 17 : ii69-75.
28. Lai HM, et al. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2009 ; 2 : 33-7.

CQ5

ヨード造影剤はCKD患者のステージ進行に影響するか？

推奨 CKDステージG3a以降では、ヨード造影剤による造影剤腎症を発症するリスクが高い。特に冠動脈造影時や造影剤投与量の多い場合、またCKDステージG3b以降ではリスクがさらに高くなる。造影剤腎症が発症すると、CKD患者のステージを進行させる **B 1**。

一方、CKDステージG3a以降であっても、ヨード造影剤を用いる検査の必要性が高い場合には、十分な同意説明を行い、輸液療法などの予防措置を行ったうえで造影剤を必要最小量使用する

D 1。

解説

造影剤腎症(Contrast induced nephropathy : CIN)は、一般的にはヨード造影剤投与後72時間以内に血清Cr値が前値より0.5 mg/dL以上または25%以上増加した場合に診断される。また、CINはAKIの1つでもある。KDIGOのAKIの診断基準では、ヨード造影剤投与後、48時間以内に血清Cr値が前値より0.3 mg/dL以上増加した場合、または血清Cr値がそれ以前7日以内であったと予想される基礎値より1.5倍以上に増加した場合、または尿量が6時間にわたって<0.5 mL/kg/時間に減少した場合に診断され、これをCINと評価することもある。

しかし文献によっては血清Crの増加を1.0 mg/dL以上あるいは50%以上とし、投与後の期間も24時間後、48時間後、96時間後、7日後など定義は一定していない。一方、CIN発症リスクとしての腎機能は近年では血清CrよりeGFRで表記されることが主流となってきた。そこで本章ではCIN全般を対象として、ヨード造影剤がCKDの進行へ与えるリスクについて検証した。

造影CT検査におけるCINの発症について、2012年のメタ解析¹ではeGFR<60でCIN発症のリスクをOR 2.26[95% CI 1.66~3.07]と報告し、2013年のメタ解析²では、血清Cr 1.5 mg/dL以上でOR 4.10[2.26~7.42]、eGFR<60でOR 1.73[1.06~2.82]、eGFR<45でOR 2.41[1.12~5.16]がそれぞれCIN発症リスクと報告している。WeisbordらはeGFR<60で造影CT検査を受けた患者421例のうち、eGFR 30~45で血清Cr値0.5 mg/dL以上の増加リスクがeGFR

46~60に比べ有意に高かったことを報告している³。Kimらは造影CT検査を受けた520例のうち、造影CT 48~96時間後の血清Cr 0.5 mg/dL以上あるいは25%以上増加の発生率が腎機能低下につれ上昇し、eGFR<45でCIN発症リスクが有意に高いと報告している⁴。

心臓カテーテル検査および治療において、Wiらは急性心筋梗塞でPCIを施行しCINを呈した148例について、単変量解析では血清Cr ≥ 1.5 mg/dL、Mehran score 11点以上、>75歳、女性、高血圧症、貧血、LVEF<40%、IABP、造影剤投与量>300 mLがCIN発症後1カ月以上持続する腎障害の危険因子であったと報告しており⁵、CIN発症がCKD発症やCKDステージ進行にも影響していた。

Kowalczykらは、CRT-D(両室ペーシング機能付植え込み型除細動器)を施行した98例のうちCINを発症した10例は、非発症例に比べ退院時のeGFRが有意に低く、6カ月後のeGFRも低い傾向を示したと報告している⁶。

冠動脈造影における1950~2011年のメタ解析では、CIN発症は死亡、心血管合併症、腎不全、入院期間延長のリスク上昇に影響していた。一方、CINと死亡の関連については患者背景によるところも大きいとされている⁷。

わが国の前向き多施設研究であるCINC-J研究では、蛋白尿(OR 4.09[95% CI 1.66~10.0])、eGFR低下(OR 1.02[1.00~1.04])、造影剤投与量/eGFR(OR 1.31[1.04~1.65])、Ca拮抗薬投与(OR 3.79[1.52~10.8])は独立したCIN発症リスクであり、特に

eGFR<45かつ蛋白尿陽性はCIN発症率が有意に高かった⁸。

また造影剤使用量が多いほど、PCI後のCIN発症リスクが高いことが報告されている。Abeらは、PCIを施行した1,954例に対し造影剤投与量とeGFRの比(CV/eGFR)を評価し、CV/eGFRが高いほどCIN発症リスクが有意に高い(OR 1.14[95% CI 1.05～1.25])ことを報告している⁹。GurmらもPCIを施行した58,957例で、造影剤投与量/CCrの比が3以上になると、CINの発症(OR 3.79[1.27～1.66])と透析の必要性(OR 1.89[1.21～2.94])が有意に高かったと報告している¹⁰。

以上より、CKDステージG3a以降ではCINを発症するリスクが高く、さらにeGFR<45や造影剤投与量が多いとリスクはさらに高くなる。またCIN発症は持続する腎障害をもたらし、CKDステージの進行に影響を及ぼしていた。一方、CKDステージG3a以降であってもヨード造影剤を用いる検査の必要性が高い場合には、その後の腎機能悪化リスクなどのデメリットについて十分な同意説明を行い、輸液療法などの予防措置を行ったうえで造影剤を必要最小量使用して実施すべきである。**輸液療法は、造影検査の12時間前より、生理食塩水を1 mL/kg/時間で持続点滴を行うが、心機能や全身状態により輸液量を調節することが必要である。** 飲水のみ水分補給は

生理食塩水輸液と同等の効果はなく推奨されない。重炭酸ナトリウム液の輸液投与はCIN発症リスクを抑制する可能性があるが、その使用が必須とは言えない。N-アセチルシステインやアスコルビン酸、スタチン、心房性ナトリウム利尿ペプチド(hANP)の投与はCIN発症予防のエビデンスが十分でなく推奨されない。

参考文献

- a. 日本腎臓学会, 他. 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, 東京医学社, 2012. https://cdn.jsn.or.jp/guideline/pdf/CIN_2012.pdf 2018.2.6アクセス

引用文献

1. Kooiman J, et al. Eur J Radiol 2012 ; 81 : 2554-61.
2. Moos SI, et al. Eur J Radiol 2013 ; 82 : e387-99.
3. Weisbord SD, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2008 ; 3 : 1274-81.
4. Kim SM, et al. Am J Kidney Dis 2010 ; 55 : 1018-25.
5. Wi J, et al. Clin Cardiol 2013 ; 36 : 46-53.
6. Kowalczyk J, et al. J Interv Card Electrophysiol 2014 ; 40 : 1-8.
7. James MT, et al. Circ Cardiovasc Interv 2013 ; 6 : 37-43.
8. Saito Y, et al. Circ J 2015 ; 79 : 1624-30.
9. Abe D, et al. Circ J 2014 ; 78 : 85-91.
10. Gurm HS, et al. J Am Coll Cardiol 2011 ; 58 : 907-14.

CQ 6

CKD患者へ腎排泄性薬物を投与する際に、腎機能に応じた投与方法・量とすることは推奨されるか？

推奨 CKD患者へ腎排泄性薬物を投与する際に、有害事象の減少を目的とし、腎機能に応じて適切な投与方法・量に変更することを強く推奨する **C 1**.

解説

CKD患者では腎排泄性薬物を投与された際に、体内への薬剤蓄積による有害事象が増える可能性がある。そのためCKD患者へ腎排泄性薬物を投与する際には、腎機能の評価が重要である。日本人のeGFRは年齢と性別、血清Crを基に、 $eGFR(\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2) = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287}$ (女性は $\times 0.739$) [Cr: 血清Cr濃度 (mg/dL), Age: 年齢 (歳)] で求められる。ただしeGFRは簡易法であり、実際の腎機能と誤差が生じ得る。特に四肢欠損、高齢者、長期臥床、筋肉量の減少例など標準的体格から外れた症例では実際のGFRより高く推算されるため、過量投与に注意が必要である。

実際に複数の横断研究やコホート研究において、CKD患者での腎排泄性薬物の過量投与などの不適切処方が15~96%という高い頻度で報告されており^{1~4}、CKD患者では不適切処方が非CKD患者と比較して多くなること²、eGFRが低下するにしたがい不適切処方頻度が増加すること²が知られている。

CKD患者へ腎排泄性薬物を投与する際に、腎機能に応じて適切に投与方法・量を変更することで有害事象が減少することを示したRCTとして、GFRに合わせた薬剤投与量適正化ソフトウェアの導入による過量投与の減少効果⁵、CKD患者へ不適切処方が起こりやすい薬剤が処方された際の薬剤師への警告通知による不適切処方の減少効果⁶が報告されている。以上より、CKD患者へ腎排泄性薬物を投与する際に、有害事象の減少を目的とし、腎機能に応じて適切に投与方法・量を変更することを強く推奨する。

腎排泄性薬物としては、一部の抗不整脈薬、抗菌薬 (β ラクタム系やアミノグリコシド系など)、抗真菌薬 (フルコナゾール)、抗ウイルス薬の多く (本章CQ3参照)、ヨード造影剤 (本章CQ5参照)、ビグア

ナイド系薬、抗がん薬の一部、直接経口抗凝固薬 (本章CQ4参照)、ガバペンチン、プレガバリン、炭酸リチウムなどが代表的な薬剤としてあげられる。

腎機能に応じた薬物投与方法は、具体的には1回投与量の減量・投与間隔延長・投与中止があげられ、薬剤の血中濃度測定が可能な薬剤については、治療薬物モニタリングを実施することで、薬剤の特性に応じて血中濃度測定による最適な投与計画を行うことが重要である。薬物投与計画を行う際に参照すべき国際的ガイドラインとして、2012年にKDIGOが発表したCKD診療に関するガイドライン^aがあり、上記の腎排泄性薬物を投与する際の指針が示されている。近年、わが国からも薬物投与に関連した腎障害診療ガイドラインが複数発刊されており、鎮痛薬・抗菌薬・免疫抑制薬に関しては「薬剤性腎障害診療ガイドライン2016」^b、抗がん薬に関しては「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2016」^cで詳説されている。各薬剤の具体的な投与量調整に関しては、日本腎臓病薬物療法学会が特に注意すべき薬剤に対する指針^dを発表している。加えてCKDステージG3b~5のハイリスク症例においても参照すべき診療ガイドライン^eが発表されており、これらを参考に投与量調整を行うことが望ましい。

参考文献

- KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, *Kidney Int* 2013; Suppl 3: 1-150. http://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf 2018.5.5アクセス
- 薬剤性腎障害の診療ガイドライン作成委員会. 薬剤性腎障害診療ガイドライン2016, *日腎会誌* 2016; 58: 477-555. <https://cdn.jsn.or.jp/academicinfo/report/CKD-guide-line2016.pdf> 2018.5.5アクセス
- 日本腎臓学会, 他. がん薬物療法時の腎障害診療ガイド

- ライン2016, ライフサイエンス出版, 2016. <https://cdn.jsn.or.jp/guideline/pdf/2016-cancer-guideline-170706.pdf> 2018.4.6 アクセス
- d. 日本腎臓病薬物療法学会. 腎機能低下時に最も注意が必要な薬剤投与量一覧 <https://www.jsnp.org/ckd/yaku-zaitoyoryo.php> 2017.12.13 アクセス
- e. 慢性腎臓病(CKD)進行例の実態把握と透析導入回避のための有効な指針の作成に関する研究班 腎障害進展予防と腎代替療法へのスムーズな移行 CKDステージG3b～5診療ガイドライン2017(2015追補版), 日腎会誌 2017; 59: 1093-216. <https://cdn.jsn.or.jp/data/ckd3b-5-2017.pdf> 2018.2.6 アクセス

引用文献

1. Hoffmann F, et al. Dtsch Arztebl Int 2016 ; 113 : 92-8.
2. Breton G, et al. Nephrol Dial Transplant 2011 ; 26 : 2852-9.
3. Joosten H, et al. BMJ Open 2013 ; 3. pii : e002068.
4. Via-Sosa MA, et al. BMC Fam Pract 2013 ; 14 : 96.
5. Erler A, et al. BMC Fam Pract 2012 ; 13 : 91.
6. Bhardwaja B, et al. Pharmacotherapy 2011 ; 31 : 346-56.

前文

糖尿病性腎症(DN)とDKD

DNは、もともと糖尿病性糸球体硬化症という組織学的特徴を有する腎疾患に対する病名であった。しかし2型糖尿病患者の増加に伴い、腎症を疑うすべての症例に腎生検を施行することが困難になるにつれ、典型的な臨床経過と症候(糖尿病歴、微量アルブミン尿～顕性アルブミン尿を経てGFR低下、高度血尿(-)、糖尿病網膜症・糖尿病神経障害の合併など)を伴い、臨床的にほかの腎疾患が強く疑われない場合にDNと診断されるようになった。これまでDNの患者数は増加の一途をたどり、1998年以降はわが国の維持透析導入の原因疾患の第1位を占めている。

一方、以前からDNの典型的な経過と異なり、顕性アルブミン尿を伴わないままGFRが低下する患者の存在が認識されており、early declinerなどと呼ばれていた¹。しかし、近年になって2型糖尿病患者においてこの非典型例が看過できない数を占めることが明らかになり、日本人2型糖尿病患者3,297人を対象とした検討において、eGFR<60の患者506人中262人(51.8%)が正常アルブミン尿だったことが示された²。また米国においても、1988～2014年の26年間で2型糖尿病患者におけるアルブミン尿の有病率は有意に減少したが、eGFR<60の患者割合は有意に増加していた³。この変化を反映し、欧米ではこれまで使用してきたdiabetic nephropathy(DN)に代わり、非典型的な糖尿病関連腎疾患を含む概念であるdiabetic kidney disease(DKD)という病名が使用されるようになった。顕性アルブミン尿を伴わない糖尿病患者におけるGFRの低下には、加齢や高血圧を背景とした動脈硬化や脂質異常症の関与が推定されていることから、DKDは典型的なDNを含む、糖尿病の病態が関与するCKD全般を包括した概念といえる。またさらに大きな概念として、糖尿病患者がIgA腎症やPKDなどの糖尿病と直接関連しない腎疾患を合併した場合を含む、CKD with diabetes(糖尿病合併CKD)も使用されている。これらの疾患概念を図1に示す。



図1 DKDの概念図

DKDは典型的な糖尿病性腎症に加え、顕性アルブミン尿を伴わないままGFRが低下する非典型的な糖尿病関連腎疾患を含む概念である。さらに糖尿病合併CKDは、糖尿病と直接関連しない腎疾患(IgA腎症、PKDなど)患者が糖尿病を合併した場合を含む、より広い概念である(糖尿病性腎症、DKD、糖尿病合併CKDは現時点で厳密に鑑別することは必ずしも容易ではなく、境界は破線で示した)。

日本においてもこの国際的な潮流に合わせてDKDという病名を使用することが求められており、日本腎臓学会と日本糖尿病学会の両理事会においてDKDに糖尿病性腎臓病という日本語名を当てること

とした⁴。2017年10月22日、日本腎臓学会と日本糖尿病学会の両理事長によって“STOP-DKD宣言”に調印がなされ、今後、日本におけるDKDの実態調査と病態解明、そして治療法開発に両学会が協力して取り組むこととなった。本ガイドラインはこのSTOP-DKD宣言の採択後、日本腎臓学会から出版される初めての関連書籍であることから、まだ十分定着しているとはいえないDKD(糖尿病性腎臓病)という病名を、その普及・啓発の意味を込めて積極的に採用した。ただしエビデンスの対象や推奨の適用がDKDとは異なる場合、DNもしくは糖尿病合併CKDという病名も区別して使用しており、ガイドラインを活用する際にはご注意ください。

引用文献

1. Perkins BA, et al. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 1353-61.
2. Yokoyama H, et al. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 1212-9.
3. Afkarian M, et al. JAMA 2016 ; 316 : 602-10.
4. 菅原真衣, 他. 内分泌糖尿代謝内科2017 ; 45 : 249-52.

CQ 1

DM患者に尿アルブミンの測定は推奨されるか？

推奨 DM患者における尿アルブミン測定は糖尿病性腎症の早期診断に有用であり推奨する **B 1**.

解説

いわゆる典型的な糖尿病性腎症(DN)は、長期にわたるDM罹患のうちに尿中アルブミン排泄増加で発症し、間欠的～持続性蛋白尿を呈したのちに、慢性腎不全、さらにはESKDへと進展する。このように典型的DNの早期診断における尿アルブミン測定の臨床的意義は確立されている。したがって本CQでは典型的なDNの病態における尿アルブミン測定の意義と問題点を記載する。参考文献はわが国からのもののみを採用した。

尿アルブミンの測定は、2014年に発表された糖尿病性腎症病期分類^aに含まれており、尿アルブミンを測定しなければDNの早期診断・病期分類は不可能である。尿アルブミンは、DM患者における腎・心血管予後に対する危険因子であることが明らかにされ、その測定が実践されてきた。しかしながら、近年新たに提唱されたDKDはアルブミン尿陰性例を含んでおり、そのような症例において尿アルブミン測定を早期診断に用いることはできない。したがって、DM診療に際してDKDの早期診断のためには、アルブミン尿陰性症例であっても腎機能の推移を慎重に見守る必要がある。一方、アルブミン尿陰性のDM患者でも、腎生検にて結節性病変などの腎症に典型的な病理組織像を呈する症例が存在することが報告されている。また、他の腎疾患や高血圧・メタボリックシンドロームにおいてもアルブミン尿が陽性となるため、アルブミン尿自体に疾病特異性はない。DN症例を対象にした断面的解析では、組織学的所見と尿中アルブミン排泄量に関して有意な相関を認めないが、典型的な組織像を呈する症例ではその後の経過のなかで尿中アルブミン排泄が増加するとの報告がなされている¹。

わが国の観察研究では、正常アルブミン尿症例(ACR<30 mg/gCr)は2.8%/年で微量アルブミン尿

陽性(30 mg/gCr≤ACR<300 mg/gCr)に移行すると報告された^{2,3}。正常アルブミン尿症例では0.2%/年で顕性アルブミン尿(ACR≥300 mg/gCr)に進行する²のに対して、微量アルブミン尿症例は4.6%/年で進行する³。一方で、低値微量アルブミン尿(30 mg/gCr≤ACR<150 mg/gCr)群においては1.5%/年の進行にとどまるため²、微量アルブミン尿症例のなかでも低値群に比し高値群では顕性アルブミン尿に進行するリスクが高くなると考えられる。平均7年間の後ろ向きコホート試験では、ESKDおよびeGFRの半減をアウトカムとすると、正常アルブミン尿症例では2.3%、微量アルブミン尿症例では8.3%、顕性アルブミン尿症例では47.8%が到達する⁴。同試験における全死亡のHRは正常アルブミン尿に比し、微量アルブミン尿群で1.37[95%CI 0.99~1.89]、顕性アルブミン尿で3.60[95%CI 2.53~5.20]であった⁴。このような微量アルブミン尿の腎イベント予測における意義はその後の観察研究でも確認された⁵。観察研究、後ろ向き試験結果において、尿アルブミン値と腎イベント・全死亡との間に相関が認められることから、DM患者における尿アルブミン測定は有用であり推奨される。なお尿中アルブミン排泄量は採尿条件などによる変動もあり、経過観察のためには3~6カ月に1回の測定を行うよう提案する。

参考文献

a. 羽田勝計, 他. 日腎会誌2014; 56: 547-52.

引用文献

1. Moriya T, et al. BMJ Open Diabetes Res Care 2014; 2: e000029.
2. Katayama S, et al. Diabetologia 2011; 54: 1025-31.
3. Hanai K, et al. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 1884-8.
4. Wada T, et al. Clin Exp Nephrol 2014; 18: 613-20.
5. Tanaka N, et al. Nephrology (Carlton) 2015; 20: 531-8.

CQ 2

浮腫を伴うDKD患者にループ利尿薬の投与は推奨されるか？

推奨 浮腫を伴うDKD患者において、体液過剰が示唆される場合にループ利尿薬投与は推奨される。ただし、RA系阻害薬やNSAIDsなどの併用薬や過剰投与により腎機能が悪化するリスクがあり、投与中は慎重に経過観察する必要がある **D 2**。

解説

DKDではネフローゼレベルの蛋白尿を呈している患者も多く、浮腫をきたしやすい。浮腫の治療においては、体液過剰を是正するため強力な利尿作用を有するループ利尿薬が使用されることが多い。ループ利尿薬はサイアザイド系利尿薬に比し、降圧効果は弱いものの利尿作用が強く、高度腎機能低下例においても効果を発揮する。本CQでは浮腫を伴うDKD患者におけるループ利尿薬使用に関して検討した。

体液過剰(心不全、肺水腫、浮腫)を呈するDKD症例において、強力な利尿作用を有するループ利尿薬投与による体液コントロールが行われることが多い。経口利尿薬の効果が不十分の場合、腸管浮腫による吸収低下を考慮し静注が選択される。腎機能低下症例やネフローゼなどに起因する低アルブミン血症ではループ利尿薬の尿細管作用部位への到達が妨げられるため、高用量を要することが多い。また、治療効果が乏しい場合には、塩分制限3~6 g/日(第3章CQ4参照)が遵守されているかについても確認する必要がある。

高血圧患者に対するRA系阻害薬とループ利尿薬併用において腎機能悪化を認める報告や^a、CKD患者ではNSAIDsとループ利尿薬の併用によりAKIを

発症する報告がある^b。そのため、発熱・下痢・嘔吐などがあるとき、ないしは食思不振で食事が十分摂れないような場合(シックデイ)にはRA系阻害薬、NSAIDs、利尿薬などは休薬するよう指導することが提唱されている^{c-e}。特にこれらの薬剤を投与している高齢DKD患者では、飲水不良や嘔吐・下痢、発汗過多などによる脱水や過度の塩分摂取制限には注意する必要がある。

ループ利尿薬での治療介入に際しては、体液過剰の是正の評価および腎機能の十分な経過観察を行い、AKIを発症した場合は腎臓専門医・専門医療機関への紹介を考慮する。

参考文献

- a. Schmidt M, et al. BMJ 2017 ; 356 : j791.
- b. Dreischulte T, et al. Kidney Int 2015 ; 88 : 396-403.
- c. Morrison C, et al. Int J Pharm Pract 2015 ; 23 : 92-3.
- d. Canadian Diabetes Association. Sick Day Medication List, 2015.
- e. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, 2013.

引用文献

なし

CQ 3

DMを伴うCKD患者にHbA1c 7.0%未満の血糖管理は推奨されるか？

推奨 糖尿病性腎症患者におけるHbA1c 7.0%未満の血糖管理は、早期腎症から顕性腎症への進行を抑制するために推奨されるが、顕性腎症期以降の進行抑制に関するエビデンスは不十分である。HbA1c 7.0%未満の血糖管理では低血糖に注意する **B 1**。

解説

厳格な血糖管理による各種アウトカム(アルブミン尿の減少、透析導入減少、死亡率低下、CVD合併予防、重症低血糖発作)に対する効果を検証したRCTとして、1型DMを対象としたDCCT(/EDIC)^{1~3}、2型DM患者を対象としたKumamoto研究⁴、ADVANCE^{5~7}、ACCORD^{8,9}、VADT^{10,11}、UKPDS^{12,13}、計6つのRCTをサブ解析および試験終了後の追跡調査も含めて抽出した。なお、上記RCTにはCKDを合併していないDM患者が一定数含まれていることに留意する必要がある。集約的治療についてのRCTは、血糖コントロール以外の介入の影響を考慮し、解析対象から除外した。

厳格な血糖管理により、5つのRCT^{1,4,8,10}で糖尿病早期腎症の発症が抑制、4つのRCT^{1,4,5,8}で顕性腎症への進展が抑制されることが報告されている。さらにADVANCE⁵では、厳格な血糖管理によりアルブミン尿の減少および陰性化の頻度も有意に増加することが報告された。一方で、厳格な血糖管理により透析導入リスクの減少が示されたRCTは上述のなかでADVANCE⁵のみであり、3つのRCT^{2,8,12}では有意差がないことが報告されている。

厳格な血糖管理による総死亡への効果については、2つのRCTでCKD患者のサブ解析結果が報告されている。ACCORD⁹では、厳格な血糖コントロール(目標HbA1c<6.0%)によりCKD合併例(eGFR \geq 60かつACR \geq 30 mg/gCr, または30 \leq eGFR \leq 59のいずれかに該当)において総死亡が有意に増加することが報告されたが、ADVANCE⁶(目標HbA1c \leq 6.5%)では、CKD患者を①eGFR \geq 60かつACR \geq 30 mg/gCr, または②eGFR<60に分けた解析において、いずれの患者群においても死亡率に有意差を認めず、

RCT間で結果が異なっている。UKPDS終了後の追跡調査(UKPDS80)¹³およびDCCT/EDIC³において、厳格な血糖管理を行ったあとの追跡期間中に総死亡のリスクが有意に低下することが報告されたが、CKD合併例を対象とした検討はなされていない。一方で、VADT終了後の追跡調査¹¹では総死亡には有意差がないことが報告されている。

厳格な血糖管理によるCVD合併抑制への効果について、CKD合併例を対象としたACCORDのサブ解析⁹では、強化療法により非致死性心筋梗塞は有意に減少するが、心血管死が増加することが報告されている。一方ADVANCEのサブ解析⁶において、CKD患者では心血管死の増加は認めていない。上述のUKPDS80¹³では心筋梗塞発症リスク、VADT後の追跡調査¹¹においては主要心血管イベント発症リスクが厳格な血糖管理後に低下することが報告されたが、CKD合併例への効果は不明である。

厳格な血糖管理による重症低血糖発作の増加は4つのRCT^{1,7,10,12}で報告され、ACCORDのサブ解析⁹では厳格な血糖管理を行った際に、CKD合併例ではCKD非合併例に比し低血糖の頻度が有意に増加することが報告されている。

以上よりDMを伴うCKD患者では、厳格な血糖管理により糖尿病性腎症の早期腎症から顕性腎症への進行が抑制されることは明らかである。Kumamoto研究⁴や既存の診療ガイドライン^aから、早期腎症のみならず、糖尿病神経障害や糖尿病網膜症を含めた細小血管症の進行を抑制するためにHbA1c 7.0%未満の血糖管理が推奨されるが、CKD合併例では低血糖も起こりやすいため十分注意が必要である。一方で、DMを伴うCKD患者において、厳格な血糖管理のESKD進展、総死亡、CVD発症についての効果に

は報告により相違があり、顕性腎症期以降の患者におけるエビデンスもいまだ不十分である。なお、腎機能低下例では、赤血球寿命の短縮やエリスロポエチン製剤の影響により、HbA1c値が実際の血糖値を適切に反映しない(低値となる)場合があり、適宜グリコアルブミン、血糖値による血糖管理を考慮する必要がある。また、DMを合併したIgA腎症やPKDなどを原因とするCKDやDKDに含まれる顕性アルブミン尿を伴わないGFR低下例に対する厳格な血糖管理の直接効果は不明である。

参考文献

- a. 日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン2016, 南江堂, 2016.

引用文献

1. Nathan DM, et al. N Engl J Med 1993 ; 329 : 977-86.

2. de Boer IH, et al. N Engl J Med 2011 ; 365 : 2366-76.
3. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group. JAMA 2015 ; 313 : 45-53.
4. Shichiri M, et al. Diabetes Care 2000 ; 23 Suppl 2 : B21-9.
5. Perkovic V, et al. Kidney Int 2013 ; 83 : 517-23.
6. Wong MG, et al. Diabetes Care 2016 ; 39 : 694-700.
7. Patel A, et al. N Engl J Med 2008 ; 358 : 2560-72.
8. Ismail-Beigi F, et al. Lancet 2010 ; 376 : 419-30.
9. Papademetriou V, et al. Kidney Int 2015 ; 87 : 649-59.
10. Duckworth W, et al. N Engl J Med 2009 ; 360 : 129-39.
11. Hayward RA, et al. N Engl J Med 2015 ; 372 : 2197-206.
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998 ; 352 : 837-53.
13. Holman RR, et al. N Engl J Med 2008 ; 359 : 1577-89.

CQ 4

DM患者に集約的治療は推奨されるか？

推奨 糖尿病性腎症を含めた血管合併症の発症・進行抑制ならびに生命予後改善のために、複数の危険因子の集約的治療(適切な体重管理を含む生活習慣の修正ならびに血糖・血圧・脂質の適切な管理)は推奨される **B 1**.

解説

DM患者の生命予後の改善やQOLの維持には、糖尿病性腎症(DN)を含む血管合併症の発症・進行を抑制することが重要となる。血管合併症の発症には高血糖以外にも、肥満、高血圧、血清脂質異常、喫煙などが共通の危険因子として関与している。そのため、単一の危険因子のみを厳格に管理するよりも、これら危険因子を包括的に管理する集約的治療が推奨される。

集約的治療による血管合併症抑制効果は、デンマークのステノ糖尿病センターで実施されたSteno-2研究(7.5年)¹とその後の観察研究(最長21年)^{2,3}で示されている。この一連の研究では、医療チームによる生活習慣の修正と厳格な治療管理目標を目指した多因子介入からなる集約的治療により、総死亡、DNを含む血管合併症の発症・進行リスク低下が示されている。また、CKDステージG3、4の2型DM患者を対象とした研究でも、多職種による集約的治療によるESKDへの進行抑制効果が示されている⁴。一方、集約的治療が無効であることを明確に示す臨床研究はこれまでのところ報告されていない^{5,6}。

そのため、DM患者の治療としてDNを含めた血管合併症の発症・進行と総死亡率の抑制のために、**生活習慣の修正(適切な体重管理[BMI 22]、運動、禁煙、塩分制限食など)と現行のガイドライン^aで推奨されている血糖(HbA1c 7.0%未満)、血圧(収縮期血圧130 mmHg未満かつ拡張期血圧80 mmHg未満)、血清脂質(LDLコレステロール120 mg/dL、HDLコレステロール40 mg/dL、中性脂肪150 mg/dL未満(早朝空腹時))の管理目標値**を目指す多因子介入による集約的治療を推奨する。観察研究ではあるが、血糖・血圧・脂質の治療管理目標値の達成因子数の増加に伴い微量アルブミン尿の寛解率が向上するこ

と⁷⁻⁹、DNの発症リスクが有意に抑制されること¹⁰が報告されている。しかしながら、多因子の厳格な治療管理目標値を目指す場合には必然的に投与薬剤数の増加と、投与薬剤に関連した低血糖、過降圧、浮腫、高K血症などのリスクが高まる可能性があることに注意が必要である。そのため、適切な身体・検査所見のモニタリングを行うことと、個々の患者背景と生活環境を十分に勘案し、より厳格な危険因子の管理を忍容できる患者にはより厳格な管理目標を、逆に、高齢者など厳格な管理が適切ではない患者には個々の症例に適した管理目標値を個別に設定することを推奨する。なお、DKDに含まれる顕性アルブミン尿を伴わないGFR低下例の発症・進行抑制における集約的治療の有効性は、今後の検討課題である。

註：本ガイドライン作成過程の2017年10月に、わが国で実施されたJ-DOIT 3試験(中央値8.5年)の結果が発表され、わが国の2型DM患者においても厳格な集約的治療の有用性が報告された¹¹。

参考文献

- a. 日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン2016. 南江堂, 2016.

引用文献

1. Gæde P, et al. N Engl J Med 2003 ; 348 : 383-93.
2. Gæde P, et al. N Engl J Med 2008 ; 358 : 580-91.
3. Gæde P, et al. Diabetologia 2016 ; 59 : 2298-307.
4. Fogelfeld L, et al. J Diabetes Complications 2017 ; 31 : 624-30.
5. Griffin SJ, et al. Lancet 2011 ; 378 : 156-67.
6. Sandbæk A, et al. Diabetes Care 2014 ; 37 : 2015-23.
7. Araki S, et al. Diabetes 2005 ; 54 : 2983-7.
8. Perkins BA, et al. N Engl J Med 2003 ; 348 : 2285-93.
9. Hsieh MC, et al. Eur J Clin Invest 2011 ; 41 : 870-8.
10. Tu ST, et al. Arch Intern Med 2010 ; 170 : 155-61.
11. Ueki K, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017 ; 5 : 951-64.

1 IgA腎症 前文

本章と「エビデンスに基づくIgA腎症診療ガイドライン2017」との関係

今回のCKDガイドライン改訂は、利用者としてかかりつけ医を含めるというコンセプトで進められた。すなわち腎臓専門医・専門医療機関との連携が困難な地域の医師に対し、診療を支援するためのガイドラインであることを目指している。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性腎疾患に関する調査研究」において取り上げられてきた指定難病4疾患に関しては、専門医向けに「エビデンスに基づく診療ガイドライン」が作成されていることより、これら2つのガイドラインの棲み分けを意識して、本章が進められた。

そこでIgA腎症の担当ワーキンググループでは、かかりつけ医よりしばしば受ける質問をCQとして取り上げることとした。①家族歴と腎症の発症・進行、②血尿と腎機能予後、③RA系阻害薬の有用性の3つである。当初よりガイドライン作成は「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」に沿って進められたが、結果として2つのCQに対してはエビデンスがほとんどなかった。しかし本章においても全体の方針に合わせ、解説文とともにステートメントを提示している。

本章では取り扱っていないIgA腎症の疾患概念、診断、疫学・予後(蛋白尿の意義等)、CKDとしてのIgA腎症に対するRA系阻害薬以外のIgA腎症に対する特異的治療(ステロイド療法、口蓋扁桃摘出術など)、生活・食事指導などについては必要に応じて「エビデンスに基づくIgA腎症診療ガイドライン2017」^aを参照していただきたい。またIgA腎症は指定難病であり、その申請も含めて腎臓専門医・専門医療機関へ紹介していただきたい。

参考文献

- a. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)難治性腎疾患に関する調査研究班編. エビデンスに基づくIgA腎症診療ガイドライン2017, 東京医学社, 2017 http://jin-shogai.jp/policy/pdf/IgA_2017.pdf 2018.4.26 アクセス

CQ 1

IgA 腎症の家族歴は腎症の発症や進行に関連するか？

推奨 現時点では、IgA 腎症の家族歴が腎症の発症や進行に関連するというエビデンスは弱い
D なし。

解説

IgA 腎症は家族内発症も報告されているが、多くが孤発性に発症する。孤発性と家族性IgA 腎症では責任遺伝子が異なり、疾患に対する遺伝の関与も個人または家系により単一遺伝子から多因子遺伝までさまざまである^{a,b}。常染色体優性遺伝の集積を認める家系もある^{a,b}。家族性IgA 腎症においても家系、地域、人種、臨床所見などで責任遺伝子が異なると考えられる。家族歴と本症の進行について、孤発性よりも家族性で予後が悪いことが報告されている(孤発例25例、家族性39例)^c。一方、対象症例数を増やして(孤発例589例、家族性96例)行われた解析では、eGFRの低下あるいはESKDをアウトカムにしても、IgA 腎症の家族歴は腎症の進行に関連性が認められ

なかった^d。ただし、一部の報告では孤発性よりも家族性で予後が悪いことが報告されていることから^e、家族内検索も含めた早期診断は重要である。

参考文献

- a. Hsu SI, et al. *Kidney Int* 2000 ; 57 : 1818-35.
- b. Scolari F. *J Nephrol* 2003 ; 16 : 317-20.
- c. Schena FP, et al. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 453-60.
- d. Izzi C, et al. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47 : 761-9.
- e. Karnib HH, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 772-7.

引用文献

なし

CQ 2

IgA腎症において血尿(顕微鏡的・肉眼的)は腎機能予後に
関係するか?

推奨 現時点では、IgA腎症において血尿の有無や程度が腎機能予後に関係するとした十分なエビデンスは乏しい **C** なし。

解説

IgA腎症患者において、血尿と腎機能予後の関連を検証した報告は少なく、血尿の程度から腎機能予後を推測できるとするエビデンスは十分ではない。

IgA腎症の経過中の病勢を把握する方法として、腎生検を複数回施行することは難しく、臨床的には蛋白尿と血尿が利用されている。蛋白尿の程度は病期のみならず、腎機能障害の進行速度といった病勢も反映する指標と考えられている^a。しかし病勢を予知する要因の多くは病期により異なり、治療による影響を受けやすい。実際、疾患活動性を示唆するとされる赤血球円柱を含む糸球体性血尿の程度や、糸球体内の細胞増殖や壊死性変化に伴う病変の多くは、さまざまな病期の症例を対象とした多変量解析では有意な要因となっていない^{b,d}。経過中の血尿の程度と予後の関連を示す報告が少ない理由として、血尿の程度が経過中にさまざまに変動することや非糸球体性血尿を除外することが難しいためと考えられる^{b,i}。しかし近年、観察研究ではあるが、経過中の血尿の持続が腎機能予後に関与していること、言いかえると、血尿が治療効果判定の指標となり、血尿を寛解させることで腎機能を保持できる可能性が報告された^j。また、肉眼的血尿を呈する患者の腎機能予後がよいという報告があるが^c、肉眼的血尿が本症の早期発見、および腎臓専門医・専門医療機関による早期治療介入につながっている可能性は否定できない。

ただし、現時点において血尿が腎機能予後に関係

するというエビデンスは少ないが、血尿がIgA腎症の診療に有用である可能性がある。IgA腎症の診断および診断時の重症度判定における血尿の意義については、今後、慎重に検証される必要がある。(なお、IgA腎症などの原因が特定されていない、無症候性血尿の取り扱いについては、血尿診断ガイドライン2013^kを参照する。)

参考文献

- a. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)難治性腎疾患に関する調査研究班編. エビデンスに基づくIgA腎症診療ガイドライン2017. 東京医学社, 2017. http://jin-shogai.jp/policy/pdf/IgA_2017.pdf 2018.4.6アクセス
- b. Goto M, et al. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 3068-74.
- c. Lee H, et al. PLoS One 2012; 7: e51225.
- d. Tanaka K, et al. Clin Exp Nephrol 2015; 19: 815-21.
- e. Iwasaki C, et al. J Nephropathol 2016; 5: 72-8.
- f. Le W, et al. Am J Nephrol 2014; 40: 43-50.
- g. Liu H, et al. Am J Nephrol 2012; 36: 377-85.
- h. Shen PC, et al. J Investig Med 2010; 58: 560-5.
- i. Shen P, et al. Nephron Clin Pract 2007; 106: c157-61.
- j. Sevillano AM, et al. J Am Soc Nephrol 2017; 28: 3089-99.
- k. 血尿診断ガイドライン編集委員会 編. 「血尿診断ガイドライン2013」, ライフサイエンス出版, 2013. <https://cdn.jsn.or.jp/guideline/pdf/hugl2013.pdf> 2018.4.6アクセス

引用文献

なし

CQ 3

IgA腎症患者にRA系阻害薬は推奨されるか？

推奨 ACE阻害薬またはARBは、IgA腎症のESKDへの進展抑制、腎機能障害の進行抑制ならびに尿蛋白の減少効果を有するため、使用するよう推奨する **B 1**.

解説

IgA腎症に対するRA系阻害薬の有効性を検討したRCTは、われわれが検索したところ、これまでに12編^{1~12}あり、CKDステージG1~4までのIgA腎症患者が対象であった。その結果、RA系阻害薬はESKDへの進展抑制(3編中2編)、腎機能障害の進行抑制(12編中4編)、尿蛋白の減少(11編中5編)に有効性を認めた^{a,1~12}。また、高血圧の有無にかかわらずRA系阻害薬の蛋白尿減少効果の報告もみられた^{3,9}(高血圧を伴わない場合、保険適用なし)。しかし、腎機能障害進行抑制や尿蛋白減少効果を評価するための指標、対象者の背景、対照群の設定や介入群の薬剤が各研究で異なっていたことから、結果の解釈には注意が必要である。なお、尿蛋白0.5 g/日未満の症例に対するRA系阻害薬の腎機能悪化抑制効果は十分には証明されていない。また、ACE阻害薬とARBの併用療法、および抗アルドステロン薬およびレニン阻害薬の効果については不明な点も多く、今後の検討課題である。RA系阻害薬投与開始後は、eGFRの低下や血清Kの上昇、および過剰降圧に十分注意する必要がある。eGFRの低下を認める場合、血清K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、減量あるいは中止を検討する^b。さらに、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とともに、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^c。

参考文献

- a. Reid S, et al. Cochrane Database Syst Rev 2011 ; 16 : CD003962.
- b. 日本腎臓学会. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013, 東京医学社, 2013. https://cdn.jsn.or.jp/guideline/pdf/CKD_evidence2013/all.pdf 2018.4.6アクセス
- c. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)難治性腎疾患に関する調査研究班編. エビデンスに基づくIgA腎症診療ガイドライン2017, 東京医学社, 2017. http://jin-shogai.jp/policy/pdf/IgA_2017.pdf 2018.4.6アクセス

引用文献

1. Bannister KM, et al. Contrib Nephrol 1995 ; 111 : 184-92.
2. Ruggenti P, et al. Am J Kidney Dis 2000 ; 35 : 1155-65.
3. Nakamura T, et al. Am J Nephrol 2000 ; 20 : 373-9.
4. Woo KT, et al. Kidney Int 2000 ; 58 : 2485-91.
5. Park HC, et al. Nephrol Dial Transplant 2003 ; 18 : 1115-21.
6. Praga M, et al. J Am Soc Nephrol 2003 ; 14 : 1578-83.
7. Kanno Y, et al. QJM 2005 ; 98 : 199-203.
8. Li PK, et al. Am J Kidney Dis 2006 ; 47 : 751-60.
9. Horita Y, et al. Ren Fail 2007 ; 29 : 441-6.
10. Coppo R, et al. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 1880-8.
11. Woo KT, et al. Cell Mol Immunol 2007 ; 4 : 227-32.
12. Li PK, et al. Am J Med 2013 ; 126 : 162-8.

2 ネフローゼ症候群 前文

本章と「エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン2017」との関係

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性腎疾患に関する調査研究班」が編集した「エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン2017」^aは主たる想定利用者を腎臓専門医としているのに対し、本ガイドラインの想定利用者はかかりつけ医を含んでおり、専門医・専門医療機関との連携が困難な地域の医師によるネフローゼ症候群患者への対応として重要なCQを選定することが求められた。

そのようなCQは数多くあげられたが、残念ながらエビデンス、特に日本発のエビデンスに極めて乏しい領域であったため、本章で取り上げたCQは「高血圧を伴わない副腎皮質ステロイド薬・免疫抑制薬治療抵抗性の成人一次性ネフローゼ症候群に、RA系阻害薬は推奨されるか?」、「高齢のネフローゼ症候群患者に対して腎生検による診断は推奨されるか?」、「ネフローゼ症候群の患者に運動制限は推奨されるか?」の3つのみとなった。

本ガイドライン作成は「Minds 診療ガイドライン作成の手引き2014」に沿って進められた。方法論の実際・詳細に関してはほかに譲るが、当ワーキング・グループでは、文献検索法からSR、エビデンス総体評価、推奨決定の方法論に関して、計3回の勉強会を行い、臨床疫学や診療ガイドライン作成のエキスパートの協力も得ながら、可能な限り、正しい方法論での作成を心掛けた。一方で、CQの選定やエビデンス総体評価や推奨決定のプロセスに、患者代表や非専門医の関与を得ることはできていない。また、厳格な方法論ゆえでもあるが、結果として取り上げた3つのCQに関する収集文献は、その質および量においてSRおよびその総体評価、さらには推奨決定を行うには不十分であり、確実な推奨ができるものはほとんどなかった。そこでこの点を補う意味で解説を読んでいただき、推奨ステートメントでは伝えきれなかった部分を把握していただければ幸いである。また、必要に応じて「エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン2017」を参照いただきたい。

なお、一次性ネフローゼ症候群は指定難病であることから、その申請も含めて可能であれば腎臓専門医・専門医療機関へ紹介していただきたい。

参考文献

- a. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)難治性腎疾患に関する調査研究班編. エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン2017, 東京医学社, 2017 http://jin-shogai.jp/policy/pdf/Neph_2017.pdf 2018.4.26 アクセス

CQ 1

高血圧を伴わない副腎皮質ステロイド薬・免疫抑制薬治療抵抗性の成人一次性ネフローゼ症候群に、RA系阻害薬は推奨されるか？

推奨 高血圧を伴わない副腎皮質ステロイド薬・免疫抑制薬治療抵抗性の成人一次性ネフローゼ症候群に対して、ACE阻害薬もしくはARBの使用を提案する(保険適用外) **C 2**.

解説

RA系阻害薬は、CKDにおける高血圧治療の第一選択薬のみならず、正常血圧の糖尿病性腎症・IgA腎症においても蛋白尿を減少させ腎機能低下を抑制する効果が示されている。一次性ネフローゼ症候群の治療の中心は免疫抑制療法であるが、蛋白尿減少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。本CQでは、正常血圧の成人一次性ネフローゼ症候群に対するRA系阻害薬の腎保護効果を評価したRCTを検討し、その有効性と適応を検証した。

成人一次性ネフローゼ症候群かつ正常血圧の症例のみを対象としたRA系阻害薬の腎保護効果を検討したRCTは見当たらず、関連性が高いと考えられた2本のRCTを評価した。Nosratiら¹の報告では、軽症高血圧が含まれるステロイド抵抗性の成人一次性ネフローゼ症候群16例(MN 9例, MPGN 2例, FSGS 5例, 血圧の平均は126/82 mmHg)を対象とし、プラセボ群と比較してACE阻害薬群において有意な尿蛋白減少効果が観察された。またACE阻害薬群の尿蛋白減少を認めた例と認めなかった例において血圧に有意な差はなかった。またUstaら²の報告では、正常血圧の免疫抑制治療抵抗性FSGS 23例(非ネフローゼ症候群例を含む)を対象とし、コントロール群と比較してARB群において有意な尿蛋白減少効果が認められた。

2文献ともに有意な蛋白尿減少効果が示されているが、完全寛解の効果は示されていない。また、2文献ともに副腎皮質ステロイド薬・免疫抑制薬治療抵抗例に限定されているため、ACE阻害薬・ARBが一次性ネフローゼ症候群の初回治療でも蛋白尿減少効果があるか否かは不明であった。さらに腎機能については、1年後までの比較しかなされておらず、また有意な腎保護効果が認められなかった。したがって、長期的な腎保護効果は不明である。以上から、エビデンスの確信性は低く、弱い推奨とした。その一方で、検討した2本のRCTでは腎機能悪化・低血圧はみられなかったものの、ACE阻害薬投与後の低血圧のためにACE阻害薬の減量・中止を必要とした症例が少数含まれた症例集積研究も報告されていること、また、高血圧を伴わない一次性ネフローゼ症候群の患者へのACE阻害薬・ARB処方保険適用外であることを考慮しなければならない。レニン阻害薬・抗アルドステロン薬については、該当文献は見当たらなかった。

参考文献

なし

引用文献

1. Nosrati SM, et al. Am J Nephrol 1997 ; 17 : 511-7.
2. Usta M, et al. J Intern Med 2003 ; 253 : 329-34.

CQ 2

高齢のネフローゼ症候群患者に対して腎生検による診断は推奨されるか？

推奨 高齢のネフローゼ症候群患者における腎生検に関するエビデンスはなく、その適応については腎臓専門医・専門医療機関へコンサルテーションする **D なし**。

解説

高齢者においては、腎生検で得られる確定診断に基づき、副腎皮質ステロイドを中心とした免疫抑制療法を用いることによる感染症、糖尿病、骨折などの併発や腎生検自体による合併症などの害が、腎生検で確定診断をつけることで得られる益を上回る可能性も想定され、本CQを検討した。

網羅的検索で得られた論文に対しSRを行ったところ、高齢者ネフローゼ症候群の患者に対して腎生検実施、非実施を比較したRCTは存在せず、1つの比較対象のある観察研究が得られた¹。この研究は、ネフローゼ症候群と診断された60歳以上の症例を対象とした腎生検施行群と、非施行群を比較したもので、腎生検施行群で完全寛解率、生存率が有意に高く、5年腎生存率、免疫抑制療法による合併症発生率において、両群で有意差は認められなかった。しかし、患者数、年齢、治療などに両群間で有意差があり、多くの交絡があることから、重大なアウトカム(ESKD、死亡、免疫抑制療法による合併症)に関する全体的なエビデンスの強さは「非常に弱い」と評価した。高齢者ネフローゼ症候群に対して、腎生検による確定診断の結果を示したケースシリーズが複数報告されている。Moutzourisらは80歳以上の患者235例に腎生検を行い、同時期に腎生検を施行した60～61歳の患者264例と比較した。ネフローゼ症候群の31症例のうち28症例が腎生検で治療を変更しており、80歳以上でも腎生検を施行し、治療に結びついたと報告している²。高齢者でも治療可能な病態が多いことから、腎生検を行うことで治療の適正化につながる可能性がある。一方、少数ではあるが出血や死亡などの重篤な腎生検合併症も発生し得る。日本で2007～2010年に腎生検を施行された

15,191例の報告では、出血の合併症は2.1%であり、60歳以上の症例は45～59歳の症例に比べリスクが高かった。同報告では出血に関連した死亡は0.06%(9/15,191)と非常に少ないが、全例60歳以上であった³。また、米国の80歳以上の超高齢者47例の腎生検合併症報告では、腎周囲の血腫が1例、外科的な処置や輸血を必要とする生検後の出血が1例であり、腎生検に伴う死亡やそのほか重大な合併症はなかった⁴。

腎生検非実施例でのアウトカムに関するデータが乏しく、確定診断をつけることで得られるネフローゼ症候群寛解率改善やESKD進展回避への有用性は不確実であり、明確な推奨に至らなかった。一方、高齢者ネフローゼ症候群患者では、アミロイドーシスや血液疾患、悪性腫瘍に続発する膜性腎症など、二次性ネフローゼ症候群が多く認められ、腎生検ができない症例においては、腎生検以外の検査から診断を推定することも重要である。今後、高齢者における腎生検実施例、非実施例の両者を含んだデータでの研究が求められる。

参考文献

- a. 横山 仁. 日内会誌2013; 102: 1172-9.
- b. 平方秀樹. 日腎会誌2003; 45: 731-8.
- c. Yokoyama H, et al. Clin Exp Nephrol 2012; 16: 903-20.
- d. Yokoyama H, et al. Clin Exp Nephrol 2015; 19: 496-505.

引用文献

1. Yoon HE, et al. Nephron Clin Pract 2011; 117: c20-c7.
2. Moutzouris DA, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 1073-82.
3. Yamamoto H, et al. Clin Exp Nephrol 2015; 19: 271-7.
4. Nair R, et al. Am J Kidney Dis 2004; 44: 618-26.

CQ 3

ネフローゼ症候群の患者に運動制限は推奨されるか？

推奨 ネフローゼ症候群の患者の長期的予後改善に運動制限を推奨する、もしくは推奨しないとするエビデンスはなかった **D** なし。

解説

古くから運動負荷が腎疾患や尿蛋白排泄に対して短期的な影響を及ぼすことが報告され、1997年の「腎疾患患者の生活指導・食事療法に関するガイドライン」^aのネフローゼ症候群の部分では、完全寛解かつ腎機能が正常ないし軽度低下にとどまる群以外は生活強度に制限を加える指導が勧められている。しかし、運動負荷および運動制限・安静がネフローゼ症候群患者の長期的予後に及ぼす影響は明らかではなく、運動制限・安静による有害事象を懸念する考え方もある。KDIGOのガイドラインでは、CKD患者においては1日30分/週5回の運動量を目指して、個々の運動耐用量に応じた身体活動度を保つよう推奨されている^b。そこで、ネフローゼ症候群患者の長期的予後を改善するために運動制限をすることが推奨されるかどうかを検討した。

抽出されたRCTにおいてネフローゼ症候群患者を対象としているものはなかった。軽度腎機能低下患者を対象とした研究¹においては、1回30分/週2回の低強度有酸素運動を12週間行ったところ、尿蛋白の有意な低下が観察された。ただし、この研究には本CQの対象となるようなネフローゼレベルの蛋白尿を呈する患者は含まれていなかったと思われる。また、Hamadaら²の報告では、47名のCKD患者に有酸素運動・抵抗運動を6カ月間処方した結果、尿蛋白 ≥ 0.15 g/gCrのサブグループにおいて有意な蛋白尿減少が観察されたが、この研究においてもネフローゼ症候群患者は含まれておらず、また運動群と非運動群との比較もなされていない。Matsuokaら³の後ろ向き研究では、ネフローゼレベルの蛋白尿を呈した後に最終的にESKDに至った糖尿病性腎症患者を対象に、日常生活で活動性の高い患者群と活動制限のある患者群の間で、ネフローゼレベルの蛋白

尿が出現してから透析導入までの期間に有意差は認められなかった。ただし対象患者数も少なく、研究デザイン上、多くの交絡因子が含まれる可能性がある。2型DM患者を対象とした18年に及ぶ前向き観察研究⁴の多変量解析の結果、蛋白尿(>300 mg/L)を呈した患者群において4 METs以上の身体活動性は心血管死・総死亡の増加と有意に関連すると報告されているが、単一の観察研究で対象患者数も少なく、意義は不明である。そのほかに抽出された研究についても、ネフローゼ症候群患者や大量蛋白尿を呈する患者を対象とし、かつ適切な対照群を設定した研究はなかった。

以上より、ネフローゼ症候群患者の長期的予後を改善するために運動制限を推奨する、または推奨しないとするエビデンスは存在せず、明確な推奨を作成するに至らなかった。しかし、ネフローゼ症候群が肺血栓塞栓症の危険因子であり^c、同時に長期臥床や肥満も同症の危険因子であることを考慮すると、ネフローゼ症候群患者に対する運動制限・安静指導が同症のリスクを高める可能性が懸念される。また、ステロイド骨粗鬆症の予防・治療のために原発性骨粗鬆症と同様に運動療法が重要である^dことを考慮すると、一律にネフローゼ症候群患者に運動制限を指導することはこれらの有害事象につながる可能性があり、注意が必要である。

参考文献

- a. 「腎疾患患者の生活指導に関する小委員会」ならびに「腎疾患患者の食事療法に関する小委員会」合同委員会編. 腎疾患患者の生活指導・食事療法に関するガイドライン, 1997.
- b. KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013; Suppl 3: 1-150. <http://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/>

- KDIGO_2012_CKD_GL.pdf 2018.5.5 アクセス
- c. 日本循環器学会, 他編. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン(2009年改訂版)
 - d. Suzuki Y. *J Bone Miner Metab* 2014 ; 32 : 337-50.
 2. Hamada M, et al. *Clin Exp Nephrol* 2016 ; 20 : 204-11.
 3. Matsuoka K, et al. *J Diabet Complications* 1991 ; 5 : 98-100.
 4. Vepsäläinen T, et al. *Diabetologia* 2010 ; 53 : 1886-9.

引用文献

1. Pechter U, et al. *Int J Rehabil Res* 2003 ; 26 : 153-6.

3 多発性嚢胞腎 (PKD) 前文

本章と「エビデンスに基づく多発性嚢胞腎 (PKD) 診療ガイドライン2017」との関係

PKDは、常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) と常染色体劣性多発性嚢胞腎 (ARPKD) に大別される。ADPKDは遺伝性腎疾患のなかでもっとも多く、60歳までに約半数がESKDに至る疾患である。高血圧、脳動脈瘤、肝嚢胞など多くの腎外病変を合併するため、腎機能の保持のみならず、さまざまな管理が必要となる。ARPKDの頻度は、出生10,000~40,000人に1例と推測されており過半数は新生児期に症候を示す。現在では、生後早期の適切な管理とESKD治療の進歩により、重症肺低形成を伴う新生児以外は長期生存が可能となっている。

本ガイドラインは、かかりつけ医を対象として含むように作成されている。本章ではCKDの原因疾患の1つであり、透析導入原因疾患として、糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、腎硬化症について第4位であるADPKDの診療において、特に知っておいていただきたい脳動脈瘤、根本治療薬であるトルバプタン、そして高血圧についての3つのCQを作成した。そのほか、ADPKD診療において重要である病態、疫学、嚢胞感染、嚢胞出血などの個別の病態に関しては、「エビデンスに基づく多発性嚢胞腎 (PKD) 診療ガイドライン2017」^{a)}に記載されており、そちらを参照していただきたい。またPKDは指定難病であることから、その申請も含めて腎臓専門医・専門医療機関へ紹介していただきたい。

またARPKDについては、多くは新生児期に症候を示すが、発症時期が比較的遅いタイプもあるため、小児科のみならず内科医が日常診療でARPKDを診察する機会もあり得る。本ガイドラインにはARPKDについては記載していないが、疾患概念、診断、治療などについては「エビデンスに基づく多発性嚢胞腎 (PKD) 診療ガイドライン2017」に記載されており、参照していただきたい。

参考文献

- a. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)難治性腎疾患に関する調査研究班編. エビデンスに基づく多発性嚢胞腎 (PKD) 診療ガイドライン2017. 東京医学社, 2017. http://jin-shogai.jp/policy/pdf/PKD_2017.pdf 2018.4.6アクセス

CQ 1

PKD患者に脳動脈瘤スクリーニングは推奨されるか？

推奨 脳動脈瘤スクリーニングによる全死亡率の低下および脳動脈瘤破裂の予防を支持するエビデンスはないが、本疾患における脳動脈瘤の有病率は明らかに高いことを踏まえ、特に脳動脈瘤やくも膜下出血の家族歴を有する患者には、MRアンギオグラフィによるスクリーニングを行うよう提案する **D 2**.

解説

2011年に報告されたメタ解析では、ADPKDにおける未破裂脳動脈瘤の罹病率は6.9%であり、全体の罹病率である3.2%と比較して有意に高い¹。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て有意に高く²、2003年報告のメタ解析では、脳動脈瘤をもつADPKDの40%の症例に脳動脈瘤やくも膜下出血の家族歴を認める³。ADPKD患者の6%がくも膜下出血で死亡しており、脳動脈瘤の破裂は生命予後に大きく影響を及ぼす^a。そこでADPKD患者における脳動脈瘤スクリーニングによる「全死亡率の低下」、「脳動脈瘤破裂の予防」、「脳神経外科医への早期紹介」をアウトカムとしてSRを行ったが、いずれの報告にも「脳動脈瘤スクリーニングなし」の対照が存在せず、最終的に決断分析⁴、コホート研究⁵、後ろ向き観察研究²、横断研究⁶を1編ずつエビデンスとして採用した。しかし非直接性に重大な問題があり、エビデンスは非常に弱いものとなった。また、サンプル数も少なく、脳動脈瘤や頭蓋内出血の家族歴を含む患者の割合にも違いがあり、バイアスリスクの要因となった。

動脈瘤の増大速度や破裂の確率は一般人口と同様であり、スクリーニングで発見される脳動脈瘤は径が小さく、増大や破裂の危険性が少ないという報告²がある一方、頭蓋内出血の既往のあるPKD患者32例中19例が脳動脈瘤の治療適応となり、32例中22例は家族歴がなくとも脳動脈瘤や脳出血をきたしたという報告⁶もあり、アウトカムに対する評価は一致していない。決断分析では、20歳の患者ではスクリーニングにより平均余命が0.9年延びること

が報告されている⁴。

スクリーニングによる全死亡率の低下、脳動脈瘤破裂の予防の効果を示すエビデンスは十分ではなく、海外のガイドラインでは「推奨なし」としている^bが、MRアンギオグラフィは侵襲が少ない検査であり、わが国ではMRIが広く普及しており比較的安価に施行できるという事情を勘案し、また、本疾患における脳動脈瘤の有病率は明らかに高いことを踏まえ、「行うよう提案する」とした。なお、今回の文献検索期間には含まれていないが、ADPKD患者全例に対する脳動脈瘤スクリーニングが費用効果に優れ、質調整生存年をスクリーニングなしに対して1.29年、脳動脈瘤の家族歴を有するADPKD患者に限定したスクリーニングにおいても0.68年改善させる、Markovモデルによる解析が2017年に報告されており⁷、さらなるエビデンスの蓄積が望まれる。

参考文献

- a. Rozenfeld MN, et al. AJNR Am J Neuroradiol 2014 ; 35 : 3-9.
- b. Lee VW, et al. Semin Nephrol 2015 ; 35 : 612-7.

引用文献

1. Vlak MH, et al. Lancet Neurol 2011 ; 10 : 626-36.
2. Irazabal MV, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 1274-85.
3. Gieteling EW, et al. J Neurol 2006 ; 250 : 418-23.
4. Bullter WE, et al. Neurosurgery 1996 ; 38 : 506-16.
5. Schrier RW, et al. J Am Soc Nephrol 2004 ; 15 : 1023-8.
6. Neumann HP, et al. Cerebrovasc Dis Extra 2012 ; 2 : 71-9.
7. Flahault A, et al. Kidney Int 2018 ; 93 : 716-26.

CQ 2

PKD患者にトルバプタン治療は推奨されるか？

推奨 両腎容積750 mL以上かつ推算CCr 60 mL/分以上の成人ADPKD患者に対し、トルバプタン治療は腎容積の増加と腎機能低下を抑制する効果を有するため、使用するよう推奨する。またeGFR 25～65の比較的進行した成人ADPKD患者に対しても、トルバプタン治療は腎機能低下を抑制する効果を有するため、その使用を推奨する。なお小児における安全性と有効性は確立していない **B 1**。

解説

ADPKDにおいて総腎容積はGFRと負の相関があり¹、年齢を経るにつれ腎嚢胞の増大とともに総腎容積は増加する²。ADPKDに対するトルバプタン治療は症例対照研究³と、総腎容積が750 mL以上かつ推算CCrが60 mL/分以上の成人ADPKD患者1,445例を対象としたRCT(TEMPO 3:4試験)⁴で検証されている。このTEMPO 3:4試験において、トルバプタン60～120 mg/日を3年間投与した際の総腎容積の増加率は、プラセボ群で5.51%/年であるのに対し、トルバプタン群で2.80%/年($P<0.001$)と有意に抑制された。また血清Crの逆数の低下は、プラセボ群で $-3.81(\text{mg/mL})^{-1}/\text{年}$ であるのに対し、トルバプタン群で $-2.61(\text{mg/mL})^{-1}/\text{年}$ ($P<0.001$)と、腎機能低下の抑制についても有効性が示された。日本人177例でのサブ解析⁵においても、総腎容積の増加率はプラセボ群5.04%/年であるのに対し、トルバプタン群で1.27%/年($P<0.001$)、eGFRの低下はプラセボ群で $-5.05/\text{年}$ であるのに対し、トルバプタン群で $-3.83/\text{年}$ ($P=0.003$)と、いずれもトルバプタン群が有意に優れていた。加えて別のサブ解析では、医療介入を要する腎臓痛の発生⁶や、尿中アルブミン排泄⁷を抑制するトルバプタンの治療効果も明らかにされた。一方で副反応に関しては、TEMPO 3:4試験において、トルバプタン群で多飲が3倍(10.4% vs. 3.5%)、多尿が2.2倍(38.3% vs. 17.2%)、頻尿が4.3倍(23.2% vs. 5.4%)と、利尿薬としての薬理作用による有害事象が高頻度であることに加え、肝機能障害に関するサブ解析⁸では、基準値上限の3倍を上回るALT上昇の発生頻度が、プラセボ群で1.0%で

あるのに対しトルバプタン群では4.4%と高かった。

これまでの基礎研究の成果や上述のTEMPO 3:4試験を含む臨床試験の結果を踏まえ、トルバプタンは2014年3月に初のADPKD治療薬として日本において承認された。ただし重篤な腎機能障害(eGFR<15)のある患者では、効果が期待できないことから禁忌とされた。さらに、eGFR 25～65の成人ADPKD患者1,370例を対象としたREPRISE試験^aにおいて、トルバプタン90～120 mg/日(最終観察時に忍容性の問題で9.5%が60 mg/日以下)を1年間投与した結果、eGFRの低下はプラセボ群で $-3.61/\text{年}$ であるのに対し、トルバプタン群で $-2.34/\text{年}$ ($P<0.001$)と有意に抑制され、腎機能低下が進行した患者においてもその有効性が示された。

トルバプタンは強い利尿作用を有し、多尿や頻尿への対応や飲水量の確保の観点から、投与開始前に生活環境や職場環境を確認する必要がある。トルバプタンの導入は入院下で行い、開始後は月1回の頻度での肝機能検査、血清Na濃度を含めたモニタリングが必要である。なお、トルバプタンの処方はe-learning(<https://www.otsuka-elibrary.jp/var/pkdel/>)を受講した医師のみが可能である。

参考文献

a. Torres VE, et al. N Engl J Med 2017 ; 377 : 1930-42.

引用文献

1. Chapman AB, et al. Kidney Int 2003 ; 64 : 1035-45.
2. Grantham JJ, et al. N Eng J Med 2006 ; 354 : 2122-30.
3. Higashihara E, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 2499-507.

4. Torres VE, et al. N Engl J Med 2012 ; 367 : 2407-18.
5. Muto S, et al. Clin Exp Nephrol 2015 ; 19 : 867-77.
6. Casteleijn NF, et al. Am J Kidney Dis 2017 ; 69 : 210-9.
7. Gansevoort RT, et al. Nephrol Dial Transplant 2016 ; 31 : 1887-94.
8. Watkins PB, et al. Drug Saf 2015 ; 38 : 1103-13.

CQ 3

高血圧を伴うPKD患者にRA系阻害薬は推奨されるか？

推奨 ESKDへの進展抑制の観点から、高血圧を伴うADPKD患者にはACE阻害薬もしくはARBを使用するよう提案する **C 2**.

解説

ADPKDでは高血圧の合併頻度が高く、腎機能が低下する前の若年からすでに高血圧を認めることも多い^a。ADPKDに対するRA系阻害薬についてSRを行った結果、3編のメタ解析¹⁻³、7編のRCT⁴⁻¹⁰が評価の対象となった。

RA系阻害薬はほかの降圧薬に比べCr 2倍化・GFR 50%低下・ESKDの複合アウトカムを改善させる可能性が弱いながら示された^{1,2,5-7}。他のハードエンドポイントである総死亡^{1,4}・CVD^{2,7}に対してはエビデンスの確実性が低く、結論は出せなかったが、腎不全進展抑制のサロゲートマーカーである尿蛋白減少効果^{1,2,6}、尿アルブミン減少効果^{2-4,6-9}が示された。一方、GFR低下速度^{2-4,6-10}、左室肥大^{3,7,9}、腎容積^{2,9}に対してはエビデンスの確実性が低く、結論は出せなかった。

ADPKDに対するRA系阻害薬使用のRCTは複数検出されたが、いずれの研究もバイアスリスクが高く、サンプル数およびアウトカム数が十分でないことから不精確さも深刻であり、エビデンスの確実性は低いと判定した。

益と害のバランスについて、RA系阻害薬の使用はAKIや高K血症といった害の可能性があるが、限られた報告のみでエビデンスの確実性は非常に低い。ESKDへの進展抑制に関するエビデンスは弱いながら確実性があり、益が害を上回ると判断した。

患者の価値観や好み、負担の確実さについて、ACE阻害薬は空咳により好まれないことがあるが、ARBで代用できる。RA系阻害薬はCa拮抗薬や利尿薬に比べコストがやや高いが、許容される範囲内である。

RA系阻害薬は、ACE阻害薬またはARBに関する報告であり、抗アルドステロン薬や直接レニン阻害薬を使用した報告はなかった。ACE阻害薬とARBを

直接比較したメタ解析2編^{2,3}、RCT 2編^{11,12}があったが、いずれも少数例でCCrやアルブミン尿などサロゲートマーカーをみた報告であり、薬剤の優位性は結論できなかった。ACE阻害薬にARBを上乗せすることでESKDへの進展抑制効果が期待されたが、その効果は示されなかった^{13,14}。またRA系阻害薬を含む厳格な血圧管理は、通常血圧管理と比べ左室肥大を改善したが腎不全進展抑制効果は示されていない^{15,16}。

参考文献

- a. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）難治性腎疾患に関する調査研究班編。エビデンスに基づく多発性嚢胞腎（PKD）診療ガイドライン2017。東京医学社、2017。http://jinshogai.jp/policy/pdf/PKD_2017.pdf 2018.4.6アクセス

引用文献

1. Jafar TH, et al. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 265-71.
2. Bolignano D, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ; 7 : CD010294.
3. Xue C, et al. *Oncotarget* 2015 ; 40 : 42515-29.
4. van Dijk MA, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 2314-20.
5. Maschio G, et al. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 939-45.
6. Nutahara K, et al. *Nephron Clin Pract* 2005 ; 99 : c18-23.
7. Zeltner R, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 573-9.
8. Ecker T, et al. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 : 427-32.
9. Cadnapaphornchai MA, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 820-9.
10. Nakamura T, et al. *Am J Med Sci* 2005 ; 330 : 161-5.
11. Ulusoy S 2010, et al. *Ren Fail* 2010 ; 32 : 913-7.
12. Nakamura T, et al. *Am J Med Sci* 2012 ; 343 : 46-51.
13. Schrier RW, et al. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 2255-66.
14. Torres VE, et al. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 2267-76.
15. Schrier R, et al. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 1733-9.
16. Klahr S, et al. *J Am Soc Nephrol* 1995 ; 5 : 2037-47.

4 急速進行性腎炎症候群(RPGN) 前文

本章とエビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群(RPGN)診療ガイドライン2017との関係

急速進行性腎炎症候群(rapidly progressive glomerulonephritis : RPGN)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。原因はさまざまであるが、全身性疾患に合併することも多く、ANCA関連腎炎、抗糸球体基底膜抗体型腎炎、ループス腎炎が代表的な原疾患である。無治療のままでは多くは急速にESKDに至り、可及的速やかな初期治療とともに、そのあとも長期にわたる維持治療が求められることが多い。当初は軽微な尿所見のみのこともあり、検診で発見されるケースも増えている。RPGNとして厚生労働省の指定難病にも登録されている。

本ガイドラインは、かかりつけ医を対象に含めて作成されており、腎臓専門医向けの「エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群(RPGN)診療ガイドライン2017」^aとは対象読者が異なる。RPGNにおいては、専門的な治療は専門医・専門医療機関において行うのが原則となるため、本ワーキンググループでは、RPGNに関してかかりつけ医に求められるのは、おもに早期発見・早期治療であることを考慮してCQを設定することにした。

最終的に取り上げられたのは、実地臨床問題となる次の3つである。1つ目は、どのような場合にRPGNを疑うかについてであり、2011年に発表された「急速進行性腎炎症候群早期発見のための診断指針」を取り上げながら、早期発見の重要性を強調している。2つ目は、RPGNが疑われた場合、基礎疾患の鑑別診断のためにどのような追加検査が求められるかについてである。これらはいずれも、かかりつけ医が遭遇する可能性が高い臨床的疑問である。3つ目は治療に関してであり、かかりつけ医のレベルでどのように対処すべきかというCQであるが、原則としてRPGNの治療は専門医・専門医療機関で開始することが望ましく、またRPGNは指定難病であり、その申請のためにも専門医・専門医療機関へ可及的速やかに紹介していただきたい。

以上、本章はかかりつけ医がRPGNを早期発見し、初期治療を開始する際の指針となることを期待して作成された。専門医向けとしては、全面改訂版となる「エビデンスに基づくRPGN診療ガイドライン2020」へ向けての改訂作業が始まっている。

参考文献

- a. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)難治性腎疾患に関する調査研究班編. エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群(RPGN)診療ガイドライン2017, 東京医学社, 2017 http://jin-shogai.jp/policy/pdf/RPGN_2017.pdf 2018.4.27アクセス

CQ 1

RPGN 発見のため、尿所見・腎機能異常を有する患者に「急速進行性腎炎症候群早期発見のための診断指針」^aの使用は推奨されるか？

推奨 RPGN 発見のため、尿所見・腎機能異常を有する患者に「急速進行性腎炎症候群早期発見のための診断指針」の使用を推奨する **D 1**.

解説

RPGN はさまざまな原因からなる疾患群であるが、発見時の血清 Cr の平均値からも明らかなようにしばしば進行した状態で発見される。ESKD や死亡を防ぐためには、腎臓専門医・専門医療機関における早期かつ十分な治療の開始が必要である。そのため、わが国では、かかりつけ医を含むすべての診療科において早期に RPGN を疑って専門医・専門医療機関への紹介を促すことを目的として「急速進行性腎炎症候群早期発見のための診断指針」^aを作成し、その普及啓発を行っている(表1)。①尿異常、②腎機能低下、③全身炎症所見の3項目からなり、RPGN が疑われる場合は速やかに専門医・専門医療機関へ紹介することが勧められている。特徴としては、②腎機能低下の項目は eGFR < 60 としており、血清 Cr 値の上昇が軽度な場合でも発見しやすくなっている。また、検尿異常においては、定期健診や人間ドックで偶然発見される患者が増加しているため、経年的観察で尿潜血陽性化や沈渣で変形を伴う赤血球、さらに赤血球や白血球を伴う円柱尿の新たな出現時には、RPGN を念頭に置き、必要に応じて専門医・専門医療機関への受診を勧めるとしている。一方、腎

機能低下が明らかな場合は、腹部超音波検査により腎萎縮や水腎症の有無をチェックするべきである。腎萎縮や水腎症を認めない場合には、RPGN を念頭に置く必要がある。ただし、腎萎縮があったとしても腎機能低下が進行性の場合には、CKD に RPGN を合併した可能性を考える必要がある。これらの鑑別的前提として、脱水症による腎前性腎不全を否定しておくことも大切である。

参考までにかかりつけ医から専門医・専門医療機関へ紹介後の RPGN の確定診断について述べる。RPGN の確定診断のために、①週単位の短期間に進行する腎機能低下、②腎炎性尿所見をもとにした診断指針^aの使用が勧められている(表2)。腎機能低下の確認には、健診やかかりつけ医療機関のデータなどから発症前の腎機能データを入手し、腎機能低下の速度を把握することが必要である。以前のデータがなく RPGN を否定できない場合は、1～2週間以内に Cr を再検し腎機能の経時的变化を確認する。腎機能悪化速度は3カ月以内に30%以上の eGFR の低下を目安とする。また、画像による腎実質障害や腎萎縮の診断も大切である。腎臓超音波検査や CT 検査(しばしば造影は不可)で、腎のサイズ、腎皮質の

表1 急速進行性腎炎症候群早期発見のための診断指針^a

1) 尿所見異常(主として血尿や蛋白尿, 円柱尿)^{注1}

2) eGFR < 60 mL/分/1.73 m²^{注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、腎臓専門医・専門医療機関への受診を勧める。ただし、腎臓超音波検査が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 Cr 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発見さ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。

表2 急速進行性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, そのほかの腎機能データを確認する). 3カ月以内に30%以上のeGFRの低下を目安とする.
- 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, 皮髓境界, 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.

(一部改変)^a

厚さ, 皮髓境界, 尿路閉塞などのチェックにより, 慢性腎不全との鑑別を行う. 一方, 血管炎組織の確定診断のために実施される腎生検は, 易出血性の有無, 呼吸不全の有無, 術後安静への理解などを把握し, 安全な実施が可能であるか否かを十分に考慮したうえで, 熟練した専門医の下で行う.

進行性腎炎症候群の診療指針 第2版]日腎会誌2011; 53: 509-55. https://cdn.jsn.or.jp/jsn_new/iryuu/free/kousei/pdf/53_4_509-555.pdf 2018.4.6 アクセス

引用文献

なし

参考文献

- a. 厚労省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班「急速

CQ 2

尿所見異常と数週～数カ月の経過で腎機能悪化を認める RPGN の鑑別診断のために、血清 ANCA・抗GBM 抗体の測定は推奨されるか？

推奨 RPGN の鑑別診断のために血清 MPO-ANCA, PR3-ANCA, 抗GBM 抗体を速やかに測定することを推奨する **D 1**.

解説

臨床的な RPGN には、ANCA 関連 RPGN, 抗GBM 抗体型 RPGN, 増殖型ループス腎炎, IgA 腎症, IgA 血管炎, 感染症に伴う RPGN, 急性間質性腎炎, 血栓性微小血管症など、多様な腎疾患が含まれるが、病理学的には RPGN の多くは壊死性半月体形成性糸球体腎炎を呈する。壊死性半月体形成性糸球体腎炎は、糸球体の蛍光抗体法による免疫グロブリン沈着様式により、①線状型、②顆粒状(免疫複合体)型、③沈着がないかごく軽度である微量免疫(pauci-immune)型の3つに分けられる。線状型は抗GBM 抗体型腎炎で認められ、免疫複合体型はIgA 血管炎などで認められ、pauci-immune 型はANCA 関連腎炎で認められる。SLE や IgA 血管炎は比較的若年者に多く、ANCA 関連腎炎は高齢者に多い。

Jayne らは、1986～1987年に RPGN を疑われた889 例の血清を前向きに調べたところ、5%は抗GBM 抗体が陽性、28%はANCA が陽性、65%はどちらも陰性、2%は抗GBM 抗体とANCA ともに陽性であったと報告している^a。Chen らは2003～2013年に単施設において腎生検にて半月体形成性糸球体腎炎と診断された528例(平均年齢37.6±16.4歳)を後ろ向きに調べたところ、線状型11.6%、免疫複合体型62.7%、pauci-immune 型25.8%であり^b、線状型98.4%に抗GBM 抗体が陽性、pauci-immune 型の86.0%にANCA が陽性と報告している。

わが国においては1989～2007年に351施設で診断されたRPGN 1,772例を解析したところ、腎単独型(RLV)42.1%、顕微鏡的多発血管炎(MPA)19.4%、多発血管炎性肉芽腫症(GPA, 旧称: ウェゲナー肉芽腫症)2.6%であり、全体の64.0%がpauci-

immune 型であった。また、抗GBM 抗体型RPGN と Goodpasture 症候群6.1%、免疫複合体型2.0%であった。MPO-ANCA はRLVの88.1%、MPAの91.8%、GPAの22.7%に陽性であり、PR3-ANCA はRLVの7.4%、MPAの6.1%、GPAの71.1%に陽性であった。わが国においては諸外国と比較しMPO-ANCA の陽性率が高く、RLV やMPA の比率が高い。RPGN はANCA や抗GBM 抗体測定の普及やRPGN の啓蒙により、1989～1998年のグループに比べ2002～2007年のグループでは、発見時のCrが4.4 mg/dLから3.6 mg/dLへ低下し、発見時の平均年齢は57.47歳から64.72歳へ上昇した^{c-e}。

RPGN と診断された場合、腎生検によって原因診断および病理組織学的な活動性を評価することが可能となり、免疫抑制療法の強さを調整することもできる。しかし、臨床現場においては全身状態が不良な場合など速やかに腎生検を施行できないことも多い。ANCA や抗GBM 抗体を測定することによりANCA 関連RPGN, 抗GBM 抗体型RPGN の早期診断を可能とし、その結果治療の開始時期が早まりESKD への移行阻止へつながらることが期待される。

参考文献

- Jayne DR, et al. *Kidney Int* 1990 ; 37 : 965-70.
- Chen S, et al. *Am J Kidney Dis* 2016 ; 67 : 376-83.
- Koyama A, et al. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; 13 : 633-50.
- Yamagata K, et al. *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16 : 580-8.
- Hirayama K, et al. *Clin Exp Nephrol* 2008 ; 12 : 339-47.

引用文献

なし

CQ 3

ANCA関連RPGN患者の初期治療として副腎皮質ステロイド薬単独治療は有用か？

推奨 MPO-ANCA, PR3-ANCA関連RPGN患者の初期治療として副腎皮質ステロイド薬単独治療は生命予後改善に有用であるため、行うよう提案する **D 2**。

ただし、患者の重症度が高い場合や治療反応性が乏しい場合には、腎臓専門医・専門医療機関へコンサルトし、免疫抑制薬の併用を検討することを推奨する **D 1**。

解説

疾患の重症度にもよるが、腎臓専門医療機関では本疾患に対する初期の寛解導入療法として副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用が標準的であることは、欧米のガイドラインにも記載されている^{ab}。このような現況で副腎皮質ステロイド薬単独治療の有用性をCQとして取り上げた背景として、本疾患はかかりつけ医において発見されることが多いという現実がある。かかりつけ医は必ずしも免疫抑制薬の使用に精通しているとは限らず管理上難しい状況も予想される一方、速やかな治療の開始が予後を左右することを考慮すると、副腎皮質ステロイド薬単独治療の可否が問われる状況は少なからず存在する。本CQはこのようなかかりつけ医の疑問に答えるために設定された。

ANCA関連RPGN患者の初期治療としての副腎皮質ステロイド薬単独治療の有用性に関する研究は、5年生存率をアウトカムとしたFrohnertら¹およびLeibら²の2つの後ろ向き研究に限られる。5年生存率に関して、前者では無治療群12% vs 副腎皮質ステロイド薬単独投与群53%、後者では無治療群13% vs 副腎皮質ステロイド薬単独投与群48%と報告されている。これらは本治療が生命予後を改善することに明らかに有用であることを示している。しかし、免疫抑制薬との併用療法がより有効であることは、Leibらの研究²(免疫抑制薬併用群の5年生存率80%)およびその他の研究で示されているため、原則として腎臓専門医・専門医療機関へ紹介し、専門的な治療を行うべきである。ただし、速やかな紹介が社会的、地理的、時間的な制約により困難などの理由から免疫抑制薬の併用が難しい場合に限り、副腎皮質

ステロイド薬単独治療を行うよう提案する。実際の治療法の詳細はほかのガイドラインを参照する^c。

この2つの研究において無治療対照群の5年生存率は約12%前後であるのに対して、副腎皮質ステロイド薬単独投与群は約50%であることから、副作用による有害事象の出現は高率であるものの副腎皮質ステロイド薬単独治療の有用性は高いといえる。副腎皮質ステロイド薬の投与中は、高率に副作用による有害事象が起こり得るが、その対処法や予防法は確立しており、生命予後改善という患者の受ける利益が副作用をはじめとする害や負担を上回ると考えられる。ただし、最近の研究で免疫抑制薬の併用によりさらに生命予後が改善することが示されており、免疫抑制薬使用を含めた寛解導入療法の選択肢を副腎皮質ステロイド薬単独治療に狭めることは避けるべきである。また、これらの研究はANCA関連RPGNという疾患概念が確立される以前のものであるため、本疾患が多数を占めると予想されるものの結節性多発動脈炎(PN)患者が対象に含まれており、CQに対する非直接性が高いことには注意を要する。

参考文献

- a. Lapraik C, et al. *Rheumatology* 2007 ; 46 : 1615-6.
- b. Mukhtyar C, et al. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 310-7.
- c. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)難治性腎疾患に関する調査研究班編. エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群(RPGN)診療ガイドライン2017, 東京医学社, 2017. http://jin-shogai.jp/policy/pdf/RPGN_2017.pdf 2018.4.6 アクセス

引用文献

1. Frohnert PP, et al. *Am J Med* 1967 ; 43 : 8-14.
2. Leib ES, et al. *Am J Med* 1979 ; 67 : 941-7.

索引

あ

アセトアミノフェン 94
 アルファカルシドール 45
 アロプリノール 47

い

インフルエンザワクチン 12

う

運動 63
 運動制限 118
 運動療法 53

え

壊死性半月体形成性糸球体腎炎
 128
 エゼチミブ 49

お

お薬手帳 86

か

拡張不全 30
 過去喫煙 9
 家族性 IgA 腎症 112
 片側性腎動脈狭窄 34
 学校検尿 58
 活性型ビタミン D 製剤 43
 家庭血圧 20
 仮面高血圧 20
 患者教育 89
 冠動脈疾患 30, 31
 冠動脈石灰化進行 42
 冠動脈造影 100
 管理栄養士 13

き

喫煙歴なし 9
 球形吸着炭 95
 急速進行性腎炎症候群 125
 急速進行性腎炎症候群確定診断指針
 127
 禁煙 9

け

軽度蛋白尿 3
 血圧管理 20
 血清 K 値 16
 血清シスタチン C 濃度 2
 血糖管理 108
 血尿 113
 減塩 17
 厳格降圧療法 23
 現在喫煙 9
 顕性アルブミン尿 3

こ

高 Ca 血症 43
 抗 GBM 抗体 128
 抗 RANKL 抗体 45
 降圧療法 22, 68
 抗ウイルス薬 97
 抗凝固薬治療 98
 高血圧 20, 124
 高血圧合併 2 型糖尿病 20
 抗糸球体基底膜抗体型腎炎 125
 高度蛋白尿 3
 高尿酸血症 47
 高リン血症 41, 42, 77
 高齢 DM 患者 84
 高齢者透析 75
 高齢者ネフローゼ症候群 117
 骨粗鬆症 45, 86

さ

最高酸素摂取量 53

し

脂質異常症 49
 脂質低下療法 49, 80
 持続気道陽圧療法 11
 持続性高血圧 20
 死亡 51
 自由行動下血圧測定 20
 収縮不全 30
 集約的治療 110
 常染色体優性多発性嚢胞腎 120
 常染色体劣性多発性嚢胞腎 120
 小児 CKD
 58, 60, 63, 64, 66,
 68, 69, 71, 73
 食塩摂取量 17
 腎移植 92, 93
 腎機能悪化速度 95
 心血管死のリスク 6
 心原性脳塞栓症 98
 腎硬化症 33
 腎生検 82, 117
 腎性貧血 38, 40, 85
 心臓カテーテル検査 100
 腎臓専門医・専門医療機関への
 紹介基準 4
 腎代替療法 75, 93
 腎提供後ドナー 91
 腎動脈狭窄症 34, 35
 腎動脈造影検査 35, 36
 腎動脈超音波検査 35
 腎排泄性薬物 102
 心不全 30, 31

ま			
末梢動脈疾患.....	30		
め			
メタボ健診.....	8		
メタボリックシンドローム ...	51, 53		
免疫抑制薬.....	129		
ゆ			
輸液療法.....	101		
よ			
ヨード造影剤.....	100		
予防接種.....	66		
り			
利尿薬.....	27		
両側性腎動脈狭窄.....	34		
リン吸着薬.....	41		
る			
ループス腎炎.....	125		
ループ利尿薬.....	107		
れ			
レストレスレッグス症候群.....	11		
ろ			
老年症候群.....	75		
わ			
ワクチン接種.....	12		
A			
ABPM.....	20		
ACE 阻害薬.....	114, 116, 124		
ACR.....	3		
ADPKD.....	120, 122, 124		
AER.....	3		
ANCA 関連 RPGN.....	129		
		ANCA 関連腎炎.....	125
		ARB.....	114, 116, 124
		ARPKD.....	120
B			
		BMI.....	51
C			
		Ca 非含有リン吸着薬.....	42
		CGA 分類.....	2
		CIN.....	100
		CKD 進行.....	51
		CKD 診断基準.....	3
		CKD の重症度.....	2
		CKD の定義.....	2
		CKD-MBD.....	69, 77
		Contrast induced nephropathy ..	100
		CPAP 療法.....	11
		CRP 高値.....	126
		CSAS.....	11
		CT 血管造影.....	35
		CTA.....	35
		CVD.....	51, 60
		CVD スクリーニング.....	90
		CVD 発症抑制.....	22
		Cys-C.....	2
D			
		DKD.....	93, 104, 107
		DM.....	22, 108, 110, 106
		DN.....	104
		DSA.....	36
		Duplex ultrasonography.....	35
E			
		eGFRcreat.....	2
		eGFRcys.....	2
		ESA.....	38, 85
		ESCAPE 研究.....	68
		ESKD.....	51
		ESKD 進展抑制.....	22
		ESKD のリスク.....	6
G			
		Gd 造影 MRA.....	36
		GFR 区分.....	3
		GFR 推算式.....	2
H			
		HFpEF.....	30, 31
		HFrEF.....	30, 31
I			
		IgA 腎症.....	56, 111, 113, 114
		IgA 腎症の家族歴.....	112
J			
		J カーブ現象.....	23
M			
		Metabolic equivalents.....	53
		MetS.....	8, 51, 53
		METs.....	53
		MPO-ANCA.....	128, 129
		MRA.....	35
N			
		NSAIDs.....	86, 94
O			
		OSAS.....	11
P			
		PEKT.....	73, 92, 93
		PKD.....	120, 121, 122, 124
		PR3-ANCA.....	128, 129
		PTH 製剤.....	45

R

RA 系阻害薬
.....27, 86, 114, 116, 124

rapidly progressive
glomerulonephritis 125

rHuGH 療法 71

RPGN125, 126, 128, 129

RRT..... 75

S

SAS..... 11

SDB 11

T

Tanaka の式 17

V

VO₂peak 53

その他

1 日尿中 Na 17

130/80 mmHg 未満 22

140/90 mmHg 未満 25

3 歳児検尿 58

65 歳以上 eGFR 45 未満 7

75 歳以上の高齢 CKD 患者
..... 25, 75, 77, 79, 80,
.....82, 84, 85, 86