

CKD 診療における最近の進歩

The recent progress in the management of CKD

今田恒夫

Tsuneo KONTA

CKD の定義と分類

2002 年に発表された慢性腎臓病(CKD)の概念(定義と分類)¹⁾は、その簡便さから世界中で受け入れられ、2004 年に Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) により、CKD の臨床的意義が強調されたこともあり²⁾、末期腎不全(ESKD)のみならず心血管疾患(CVD)や総死亡のリスク評価に広く用いられている。しかし、最近のさまざまな解析から、この CKD の定義・分類の問題点が指摘され、2009 年のロンドン・カンファレンスにおいて、日本を含む世界各地のコホート研究をまとめたメタ解析結果を基に、CKD の新たな定義、分類が討議された。その結果、CKD の定義[アルブミン尿陽性または推定 GFR (eGFR) <60 mL/min/1.73 m²のどちらか、または両方が 3 カ月以上持続する]は改定されなかったが、CKD の分類には大きな改定が加えられた³⁾。

CKD 分類の主な改定点

これまでの CKD 分類は機能の低下度により分類されていたが、新分類は予後との関連を重視したものとなっている。

第一に、CKD ステージ分類では、これまでのステージ 3 (eGFR 30~59 mL/min/1.73 m²)をステージ 3a (eGFR 45~59) と 3b (eGFR 30~44) の 2 群に分割した点である。eGFR <60 では CVD のリスクが上昇するが、eGFR 30~44 の群は、eGFR 45~59 の群と比較し有意にリスクが上昇することから⁴⁾、ステージ 3a とステージ 3b の違いを強調した分類となった。

第二に、腎機能低下とアルブミン尿、蛋白尿を独立した

リスク因子として扱い、CKD 重症度分類を作成した点である。この改定は、腎機能低下とアルブミン尿、蛋白尿は、それぞれ独立した総死亡、CVD 死亡、ESKD のリスクであるとの報告を受けて行われた^{4,5)}。新分類では、腎機能(G1~G5)とアルブミン尿・蛋白尿(A1~A3)の程度の組み合わせで CKD 重症度が表現される(例、G4 A2 など)。ESKD、CVD 死亡、総死亡を含めた総合的な予後リスクは、基準群(eGFR 60 以上、かつアルブミン尿・蛋白尿陰性)との相対的リスクで示される(表 1)。新 CKD 分類ではそれぞれの CKD ステージでのリスクが示されるため、各ステージへの個別化した対応が可能となる。

また尿試験紙での蛋白尿判定も、アルブミン尿と同様にリスク評価に有効であったことから、アルブミン尿のステージを蛋白尿に置き換えてこの分類を使用することができる。主に尿蛋白(-)、(±)はアルブミン尿ステージ A1 [尿アルブミン・クレアチニン比(ACR) <30 mg/g]、尿蛋白(+)はステージ A2 (ACR 30~299 mg/g)、尿蛋白(2+)以上はステージ A3 (ACR 300~)に相当する。このことは、日本を含む、尿試験紙にて蛋白尿を評価する地域における新分類の利便性を高めている。

日本における CKD の現況と対策

2010 年末の日本の維持透析患者数は 29.7 万人まで増加し、人口 100 万人当たりの患者数は台湾に次いで世界第 2 位となっている。透析導入原疾患では、糖尿病性腎症が 2010 年末にやや減少傾向がみられるものの依然として第 1 位である。第 2 位は慢性糸球体腎炎であるが、検尿システムによる早期発見、早期治療の効果もあり、その頻度、実数ともに減少がみられる。第 3 位は高血圧や加齢による腎硬化症や虚血性腎症であり、人口の高齢化や肥満者の増加に伴い、今後も増加することが予想される。

表 1 GFR と蛋白尿・アルブミン尿による CKD 重症度分類

GFR (mL/min/1.73 m ²)			A1		A2		A3	
			アルブミン尿 (mg/g)					
			ACR<10	10~29	30~299	300~1,999	≥2,000	
G1	≥105							
	90~104							
G2	75~89							
	60~74							
G3a	45~59							
G3b	30~44							
G4	15~29							
G5	<15							

表 2 eGFR と蛋白尿の分類による特定健診受診者の頻度

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	蛋白尿 (試験紙法)			全体
	(-, ±)	(1+)	(2+以上)	
G1 (≥90)	17.00 %	0.55 %	0.19 %	17.74 %
G2 (60~89)	64.67	2.28	0.81	67.76
G3a (45~59)	11.81	0.72	0.40	12.94
G3b (30~44)	0.97	0.15	0.18	1.29
G4 (15~29)	0.08	0.04	0.09	0.20
G5 (<15)	0.03	0.01	0.03	0.07
全体	94.56 %	3.75 %	1.70 %	100.00 %

(2008 年度特定健診受診者, n=332,174)

(文献 6 より引用)

日本で末期腎不全患者数が増加している原因の一つとして、潜在的 CKD 患者の多さがあげられる。今回改定された eGFR と蛋白尿の組み合わせによる CKD 新分類に沿った試算では、ステージ 3a 以降(eGFR<60)は、特定健診受診者の 14.5 %、eGFR ≥60 で蛋白尿(+)以上は 3.83 %となっている(表 2)⁶⁾。膨大な CKD 患者を適切に診療するには腎臓専門医と非専門医の連携が重要である。スムーズな連携を進めるために日本腎臓学会は、かかりつけ医向けに 2007 年に「CKD 診療ガイド」を発行し、2009 年にはより精度の高い日本人 GFR 推算式を収載した「CKD 診療ガイド 2009」を作成した。また、専門医向けには「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン」を 2009 年に発行している。今回の KDIGO での CKD 分類改定に合わせ、CKD 診療ガイド(2012 年発行予定)の改定が現在行われている。

CKD 診療ガイド 2012 の改定ポイント

1. CKD 新分類

今回、KDIGO により提唱された CKD の新分類を取り入れ、eGFR とアルブミン尿、蛋白尿を独立した指標として扱っている。本邦では、糖尿病性腎症を除いて、アルブミン尿測定が一般的ではないため、試験紙による蛋白尿判定を用いる。蛋白尿(+)は主にアルブミン尿ステージ A2 (ACR 30~299 mg/g)に該当し、末期腎不全、死亡などのリスクが高いことに注意が必要である。

2. 原疾患による心血管予後の違い

これまで、CVD 発症リスクは、原疾患を問わず腎機能と尿所見で判定していたが、CKD 患者を対象としたコホート研究(Gonryo 研究)の結果から、末期腎不全のリスクは、原疾患(腎炎、高血圧性腎障害および腎硬化症、糖尿病を合併する腎障害、その他の腎障害)による差はないが、CVD の発症リスクは原疾患別に異なり、腎炎<その他の腎障害<高血圧性腎障害<糖尿病合併腎障害の順に高くなることが明らかとなった(図)⁷⁾。CKD 患者の心血管リスクを評価するには、腎機能、蛋白尿に加え、原疾患が重要であることが示された。

3. 腎専門医への紹介基準

これまでの基準は、①0.5 g/gCr 以上または 2+以上の蛋白尿、②eGFR 50 mL/min/1.73 m²未満、③蛋白尿と血尿がともに陽性(1+以上)としていたが、多くの高齢者が eGFR 50 未満に該当することが指摘されていた。日本人の疫学データでは、70 歳以上では eGFR 40 未満の群で腎機能低下のリスクが高まることから、年齢を考慮した紹介基準(70 歳以上で腎機能が安定している場合は eGFR 40 未満

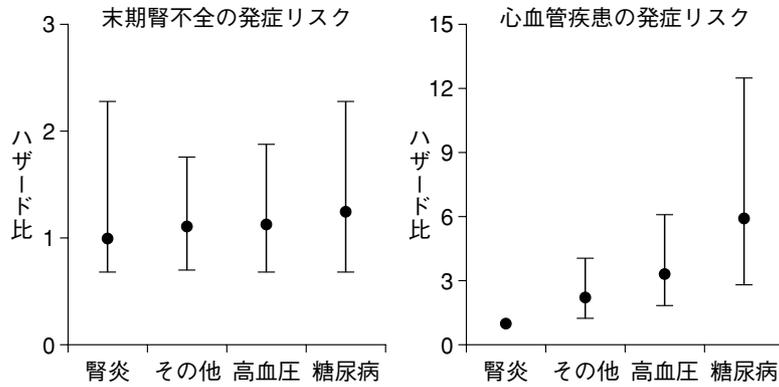


図 原疾患ごとの末期腎不全, 心血管疾患発症の相対危険度 (文献7より引用)

にするなど)への改定を検討中である。

4. 降圧目標

CKD 患者における降圧目標は 130/80 mmHg 未満(蛋白尿 1g/日以上では 125/75 mmHg 未満)とされていたが、過度な降圧は予後に悪影響を及ぼす可能性が指摘されたことから⁸⁾、年齢、合併症、蛋白尿の有無など、個々の状況に合わせ降圧目標値、降圧速度を調節することが望まれる。

また、食事量の減少や発熱などによる脱水状態を伴う体調不良時(シックデイ)には、ARB、ACE 阻害薬、直接的レニン阻害薬などの降圧作用が増強しやすいため、服用を中止するなどの対応を求めている。

ン精密測定のほうがより詳細に評価が可能であるため、現在は糖尿病性腎症に限られている保険適用の範囲の拡大が望まれる。

- 5) 血清 Cr 値による GFR 推算は筋肉量の影響を受けるため、筋肉量の影響を受けにくいシスタチン C を含むより精度の高い推算式をどう使用するか。

今後検討すべき課題

CKD に関する研究が進むにつれ、今後検討すべき課題が明らかになってきた。主な課題として以下のものがある。

- 1) 加齢による腎機能低下は生理的、または病的と考えるべきか。
- 2) 軽度のアルブミン尿(ステージ A2)は CVD リスクであるが、腎予後のリスク指標として有用か。
- 3) CKD 新分類により細かく示された各群のリスクに合わせた対応(action plan)をどのように差別化するか。特に、CKD ステージ G3aA1(腎機能軽度低下 eGFR 45~59 かつアルブミン尿・蛋白尿陰性)は高齢者に多くみられ、総死亡や腎イベント、特に acute kidney injury (AKI)のリスクが高い。また、正常下限の eGFR または正常上限 ACR の群は、将来 CKD 発症のリスクが高い。このような集団に対して、public health の面からどのように対応すべきか。
- 4) 尿試験紙による蛋白尿定性判定よりも、尿中アルブミ

進行中の研究・啓蒙活動

- 1) 毎年 3 月第 2 週木曜日と定められている世界腎臓デーには、わが国でも、日本慢性腎臓病対策協議会(J-CKDI)の後援を受け、各地で CKD 啓発イベントが行われた。3 月に発生した東日本大震災の影響で中止あるいは延期されたイベントが多くあったが、その後の CKD 啓発イベントは継続的に開催され、2012 年もさまざまな活動が予定されている。
- 2) 日本における CKD 研究として、「かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防のための診療システムの有用性を検討する研究(FROM-J)」(研究リーダー：筑波大学 山縣邦弘教授)や、全国の腎センター通院中の CKD 患者を対象とした前向き観察研究(CKD-JAC)(主任研究者：菱田明 日本腎臓学会前理事長)が進行しており、かかりつけ医と腎臓専門医の連携や CKD 進行の要因解析が CKD 対策にどのような効果をもつか、その解析が待たれる。
- 3) 平成 20~22 年に行われた厚生労働省科学研究費助成研究「今後の特定健康診査・保健指導における慢性腎臓病(CKD)の位置付けに関する検討」(主任研究者：福島県立医科大学 渡辺毅教授)から、特定健診受診者

における CKD の状況について報告がなされている^{6,9~11)}。さらに、平成 22 年度から「CKD 進展予防のための特定健診と特定保健指導のあり方に関する研究」(主任研究者：聖マリアンナ医科大学 木村健二郎教授)、「慢性腎臓病(CKD)に関する普及啓発のあり方に関する研究」(主任研究者：昭和大学 秋澤忠男教授)が厚生労働省科学研究費により開始されている。

上記以外にも、CKD に関するさまざまな研究、啓蒙活動などが行われており、2012 年も日本からの情報発信と CKD 対策の更なる進歩が期待される。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : S1-266.
2. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease : a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005 ; 67 : 2089-2100.
3. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease : a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 17-28.
4. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 93-104.
5. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts : a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010 ; 375 : 2073-2081.
6. Iseki K, Asahi K, Moriyama T, et al. Risk factor profiles based on estimated glomerular filtration rate and dipstick proteinuria among participants of the Specific Health Check and Guidance System in Japan 2008. *Clin Exp Nephrol* 2011 : [Epub ahead of print]
7. Nakayama M, Sato T, Miyazaki M, et al. Increased risk of cardiovascular events and mortality among non-diabetic chronic kidney disease patients with hypertensive nephropathy : the Gonryo study. *Hypertens Res* 2011 ; 34 : 1106-1110.
8. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial study. *J Hypertens* 2009 ; 27 : 1360-1369.
9. Yano Y, Fujimoto S, Sato Y, et al. Association between prehypertension and chronic kidney disease in the Japanese general population. *Kidney Int* 2011 : [Epub ahead of print]
10. Ichikawa K, Konta T, Ikeda A, et al. Significance of past history of renal failure for the detection of high-risk individuals for cardiovascular and end-stage renal disease : analysis of data from a nationwide health checkup. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15 : 841-847.
11. Konta T, Fujimoto S, Iseki K, et al. Blood pressure control in a Japanese population with chronic kidney disease : A baseline survey of a nationwide cohort. *Am J Hypertens* 2011 : [Epub ahead of print]