Yasuhiko Iino

CKD 診療ガイド 2012 の改訂点とそのポイント

飯野 靖彦

日本医科大学 第2内科 教授/腎臓内科 部長

●プロフィール 東京医科歯科大学医学部卒業後、同第2内科入局。ハーバード大学などを経て、'89年より現職。専門は内科学、腎臓病学、酸塩基平衡、透析療法、腎臓移植。

抄 録

CKD（慢性腎臓病）は10年前に提唱された概念であり、原疾患の如何にかかわらず腎機能異常があると予後不良であることから重要視されてきた。今回日本腎臓学会で『CKD 診療ガイド 2012』が上梓され、以前のCKD 診療ガイド 2007、2009 と大幅に改訂が行われた。特に、重症度分類は GFR だけでなく、原因（Cause）とアルブミン尿の程度（Albuminuria）を加えた CGA 分類となっている。より正確な予後判断ができるようになったが、その利便性に関しては疑問も呈されている。さらなる検討が将来必要であろう。CKD の重要性は、腎不全による透析患者数の増加と心血管疾患による死亡率の上昇である。その両者を防ぐためには、原因疾患の早期治療、腎保護作用のある薬剤投与、血圧管理、蛋白尿の減少、生活習慣の改善、脂質異常の治療、貧血治療、CKD-MBD の管理など多方面からのアプローチと管理が必要である。日本は世界で初めて超高齢化社会に突入する。欧米の真似をしてきた医療界で日本独自の方策を考えなければならない時期になってきた。CKD は欧米の真似の域を出ないが、さらに日本独自の CKD 対策を考えなければならない。（総合健診. 2012；39：733-741.）

キーワード 慢性腎臓病、推算 GFR、アルブミン尿

▶▶▶ はじめに

日本腎臓学会ではCKDの啓発活動の一環として、2007年に『CKD 診療ガイド 2007』が刊行され、一部改訂を行った2009年に『CKD 診療ガイド 2009』が出た。このCKD 診療ガイド 2007と2009は、20万部印刷され、主として医師に配布あるいは販売された。さらに日本腎臓学会ホームページでは無料で、だれもがこの『CKD 診療ガイド 2009』をダウンロードできた。したがって、医学生をはじめとして、研修医、一般医、開業医、勤務医、腎臓専門医を含め、多くの医療関係者に読まれたと思われる。同時に日本腎臓学会では各都道府県でCKD講演会を開催しさらに知識の普及に努めた。しかし、数年の経過で多くの新たなエビデンスが蓄積し、大きな改訂が必要になった。KDIGO（Kidney Disease: Improving Global Outcome）ではエビデンスを集め、CKDの重

症度分類を変更した。その結果、日本においても改訂の必要性がでて、今回『CKD 診療ガイド 2012』として上梓した次第である。ここでは主な改訂点とCKDの重要性について述べることにする。

1. CKD 診療ガイド 2012 のエッセンス

エッセンスとして20項目を巻頭に掲げ、大まかな内容を把握できる。その20のエッセンスにしたがって内容を解説する。

1

CKD（慢性腎臓病）とは、腎臓の障害（蛋白尿など）、もしくはGFR（糸球体濾過量）60 mL/分/1.73m²未満の腎機能低下が3カ月以上持続するものである。

解説：CKDの定義である。CKDの定義は2つの柱

表 1 CKD の重症度分類

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病		尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
				30未満	30～299	300以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 腎移植 不明 その他		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15未満	0.15～0.49	0.50以上
GFR区分 (mL/分 /1.73m ²)	G1	正常または高値	≥90			
	G2	正常または軽度低下	60～89			
	G3a	軽度～中等度低下	45～59			
	G3b	中等度～高度低下	30～44			
	G4	高度低下	15～29			
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15			

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑■のステージを基準に、黄■、オレンジ■、赤■の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。

(KDIGO CKD guideline 2012 を日本人用に改変) CKD 診療ガイド 2012 p.3 表 2

で成り立っており、両者が腎機能低下と心血管疾患の合併リスクとなる。3カ月以上の異常は慢性と判断される。

②

推算GFR (eGFR) は以下の血清クレアチニンの推算式 (eGFRcreat) または血清シスタチンCの推算式 (eGFRcys) で算出する。若い人または下肢切断者などの筋肉量の極端に少ない場合にはeGFRcysがより適切である。

男性

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

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

女性

$$eGFR_{creat} \text{ (mL/分/1.73m}^2\text{)} = 194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739$$

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

解説：CKD診断と重症度分類に使われる推算GFR (eGFR) の日本人用の式である。血清クレアチニン濃度 (あるいはシスタチンC濃度)、年齢、性別の3項目から計算できる。日本腎臓学会で調査したイヌリンクリアランスから導き出したCrを用いたeGFRの推算式を2009年のCKD診療ガイドでは掲載していたが、今回は筋肉量の少ない若い人または下肢

切断者にも使用できるようにシスタチンCを用いた推算式も掲載している。これは海外の推算式とは異なる点も注意しなければならない。また、それぞれの式は体表面積補正を行った結果が表される。身長、体重、体表面積、血清アルブミン濃度などの因子が影響しないかは推算式作成の際、検討を行っており、Cr、年齢、性別が最も重要な規定因子であることが判明している。

③

CKDの重症度は原因 (Cause : C)、腎機能 (GFR : G)、蛋白尿 (アルブミン尿 : A) によるCGA分類で評価する。

解説：2009年版とは異なり、重症度分類を表1のように変更してある。つまり、原因疾患とアルブミン尿の程度を含めた点と、GFRの30～60mL/minのステージ3をG3aとG3bの2段階にわけた点である。これは多くのエビデンスがCKD進行と予後に、原因疾患、アルブミン尿の程度が深く関与していることを示しているからである。また、ステージ3の中でもGFRが45mL/min以上と以下では予後が異なるからである。欧米ではA1～3の分類は、すべてアルブミン尿で行われるが、日本の保険医療では糖尿病のみアルブミン尿測定ができ、高血圧や糸球体腎炎では保険適応がないため、蛋白尿で重症度を分類している。もちろんアルブミン尿の方がより正確であ

尿アルブミン正常で eGFR ≥60 mL/分/1.73m² のリスクを 1 としてハザード比を示す。

(Bouchi R, et al: Hypertens Res 2010; 33: 1298-1304 より改変引用)

図 1 2 型糖尿病患者における脳卒中、冠動脈疾患および全心血管イベント発症の相対危険率 (n=1,002, 平均 5.2 年の追跡)

体液調節障害、内皮障害による動脈硬化、貧血が悪循環をきたす。

図 2 心腎連関

り、早期に発見できる。

4 CKDは、CVD（心血管疾患）およびESKD（末期腎不全）発症の重要なリスクファクターである。

解説:CKDの重要性は腎不全が進行し、透析医療が必要になる患者が増加していることだけではなく、CKDの存在によって心筋梗塞や脳卒中の頻度が格段に増加することがもんだになる。図1に示すようにCKDの存在によってCVDの頻度が増加する。

CKDが存在すると、なぜ心血管疾患が増加するか

は、図2に示したように多くの因子の関与が考えられている。したがってCKD治療においてはこのような因子を改善させる方策が必要となる。

5 CKD患者の診療には、かかりつけ医と腎臓専門医の診療連携が重要である。

解説:腎臓専門医の役割はCKD患者をすべて治療管理するのではなく、かかりつけ医とともに患者の予後と人生を良好に保つことにある。CKD患者数は日本の人口の13%、1,330万人に上っており、医療界全体で対策を組む必要がある。

図3 CKD 患者の専門医との連携体制案

図4 生活習慣と心腎連関の概念

6 以下のいずれかがあれば腎臓専門医へ紹介することが望ましい。

- 1) 尿蛋白0.50g/gCr以上 または検尿試験紙で尿蛋白2+以上
- 2) 蛋白尿と血尿がともに陽性 (1+以上)
- 3) 40歳未満 GFR60 mL/分/1.73m²未満
 40歳以上70歳未満 GFR50 mL/分/1.73m²未満
 70歳以上 GFR40 mL/分/1.73m²未満

解説：腎臓専門医に紹介する基準としては、上に示したように蛋白尿が多いこと、蛋白尿と血尿が合併していること、年齢を加味したGFRが低下していることの3点を基準とする。いずれもが予後不良の因子となるので一度専門医の診察を受けることが望ましい (図3)。

7 CKDの治療にあたっては、まず生活習慣の改善 (禁煙、減塩、肥満の改善など) を行う。

解説：CKDの原因と悪化因子の両者に生活習慣の影響がある。特に喫煙、食塩過多、肥満などの生活習慣病につながる因子を改善させる必要がある。なぜ、生活習慣の悪化がCKDと関係するかは図4のようにインスリン抵抗性などが関与すると考えられている。

8 CKD患者の血圧の管理目標は、130/80 mmHg以下である。

解説：CKDの進行に最も関与する因子のひとつに血圧がある。Bakrisらは、高血圧CKD患者には降圧を

高血圧患者を対象とした臨床試験、ならびに未治療高血圧患者における平均動脈圧と GFR 変化量との関係における相関性を示している。

(Bakris GL, et al: Am J Kidney Dis 2000; 36: 646-661 より改変引用)

図5 GFR の低下速度と到達した診察室血圧値の関係 (メタ解析)

CKD 診療ガイド 2012 p.62 図 31

(Sleight P, et al J Hypertens 2009; 27: 1360-1369. より改変引用)

図6 診察室血圧のコントロール別の CVD 発症リスク

行った方が、腎機能低下が少ないことを発表している。そのデータから 130/80mmHg 以下が腎機能悪化を抑制できる目標となる (図5)。

⑨ 高齢者においては、140/90mmHg を目標に降圧し、腎機能悪化や臓器の虚血症状がみられないことを確認し、130/80mmHg 以下に慎重に降圧する。また、収縮期血圧 110mmHg 未満への降圧を避ける。

解説：しかし、若年者と高齢者で同程度降圧するかは議論のあるところであり、高齢者にはまず、140/90mmHg を目標に降圧の方が安全である。また、

血圧の下げ過ぎも予後不良になることが報告されており (図6)、110mmHg 未満への降圧を避ける。

⑩ 糖尿病患者および 0.15g/gCr 以上 (アルブミン尿 30mg/gCr 以上) の蛋白尿を有する患者において、第一選択の降圧薬は ACE 阻害薬とアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) である。

解説：糖尿病患者や他の疾患が原因の蛋白尿がある患者では、RAS 系阻害薬の腎保護作用が報告されており、降圧薬の第一選択薬は ACE 阻害薬か ARB である。

CKD 診療ガイド 2012 p.67 図 34

図7 CKD 合併高血圧に対する降圧薬の選択

11

蛋白尿が0.15g/gCr未満の非糖尿病患者の降圧には、降圧薬の種類を問わない。

解説:蛋白尿の少ない非糖尿病CKD患者では、RAS系阻害薬以外の降圧薬にも腎保護作用が認められており、RAS系阻害薬の優位性がないため降圧薬の種類は問わないとしている。降圧薬の選択は、図7のように行う。

12

高度蛋白尿 (0.50g/gCr以上) を呈する若年・中年の患者では、尿蛋白0.50g/gCr未満を目標としてRAS阻害薬を使用して治療する。

解説:蛋白尿の程度によってCKDの予後が関与することが示されているため、高度蛋白尿CKD患者では、RAS阻害薬を用いて尿蛋白を0.5g/gCr未満にコントロールするとよい。

13

ACE阻害薬やARB投与時には、血清クレアチニン値の上昇 (eGFRの低下) や高K血症に注意する。

解説:アルドステロンは尿細管においてNaを再吸収し、Kを分泌排泄する。したがって、ACE阻害薬やARBによるアルドステロン作用の抑制によってK分泌が低下して高K血症になることがあるので、特に使用初期には注意が必要である。

14

糖尿病では血糖をHbA1c 6.9% (NGSP) 未満に管理する。

解説:糖尿病のコントロールがCKD進行に影響していることは多くの大規模研究で証明されている。特に微小血管障害 (糖尿病性腎症、網膜症、神経症) は、厳格な血糖コントロールで防止できる。したがって、CKDの血糖管理は厳格に行う必要がある。CKDにおける血糖降下薬の使い方についても禁忌

薬があり、注意が必要である。

15

CKDでは、CVDの予防を含めてLDLコレステロールは120mg/dL未満にコントロールする。

解説：脂質異常の存在は動脈硬化を促進し、CKDを悪化させる。また、脂質異常症の治療によって蛋白尿の減少と腎機能低下抑制が期待できる。120mg/dL未満が目標であるが、できれば100mg/dL未満にコントロールするのが理想的である。

16

CKD患者の貧血では、消化管出血などを除外し、フェリチン100ng/mL以上またはTSAT20%以上で鉄が不足していないことを確認する。

解説：CKD患者には早期ステージから貧血が合併する。EPO産生低下による腎性貧血が主であるが、他の貧血原因についても精査する必要がある。EPOを使用すると鉄が使われるため、鉄の指標となるフェリチンとTSATの測定が重要である。これらの指標が低下している場合には鉄の補充を考える。EPO (ESA)投与では合併症（高血圧や梗塞）に注意し、有用性と副作用を十分に考慮し、個々の患者に最適な治療を行う。

17

腎性貧血に対する赤血球造血刺激因子製剤（erythropoiesis stimulating agent: ESA）を使用した治療の目標値は、Hb10～12g/dLである。

解説：CKD患者ではHb10g/dL以下でESA投与を開始し、目標Hbは10～12g/dLとする。Hbを正常値まで上昇させない理由は、多くの大規模試験で13g/dL以上に上昇させると予後が悪いことが報告されているためである。

18

CKDステージG3aより、血清P、Ca、PTH、ALPのモニターを行い、基準値内に維持するよう、適切な治療を行う。

解説：CKDの早期からP、Caの代謝異常が認められる。特に高齢者CKD患者の増加から、骨の合併症を減少させる必要性があるばかりか、最近では血管石

灰化が死亡率上昇に関与していることが報告されている。さらに、寿命に関してもFGF23やKlotho遺伝子が関与して可能性も示唆されている。したがって、腎機能低下によるPの蓄積やビタミンD代謝異常なども考慮しながら治療を行う。

19

CKDステージG3aより、高K血症、代謝性アシドーシスに対する定期的な検査を行う。

解説：薬剤（ACE阻害薬、ARB、鎮痛薬など）や食事によってK摂取過剰（排泄量に対して）になると血清K上昇につながる。したがって、食事の注意（果物や野菜の制限や料理法の工夫）に加えて、薬剤投与の注意、定期的電解質測定などが重要であり、高K血症を疑った場合には心電図測定と血清K測定を行う。高K血症の緊急対応は表2に示したように行う。

20

CKD患者には腎障害性の薬物投与を避け、腎排泄性の薬剤は腎機能に応じて減量や投与間隔の延長を行う。

解説：腎排泄性薬剤は血中濃度が上昇し、薬効の増強や副作用の頻度が増加する。したがって、CKD患者ではなるべく腎排泄性薬剤を避けるか、投与量を調節する必要がある。その投与量の調節に関しては『CKD診療ガイド2012』に表を付してある。あるいは日本腎臓学会ホームページからダウンロードできる。ここで注意しなければならないのは、腎機能を体表面積補正しない推算GFR (BSA)を用いて減量や投与間隔延長を行うことである。換算表は『CKD診療ガイド2012』に掲載してある。特にCKD患者で注意が必要な薬剤を表3に掲げた。

2. CKD 診療ガイド2012の改訂点

今回の改訂点で特に重要な点は、CKD重症度分類がCGA分類（cause原因、GFR、Albuminuriaアルブミン尿）になったことである。これはKDIGOによって作成されたものを受け入れたのであるが、原因を付加することでさらに正確性が増すし、予後決定因子の一つであるアルブミン尿を加えることは理論的と考えられる。ただし、危惧することはこの重症度分類が一般かかりつけ医にとって使いやす

表2 高K血症の緊急対応

心電図をモニタリングしながら下記の治療法を行う。

治療法	処方例
①Caの静注（不整脈の予防）	グルコン酸Ca 10 mLを5分で静注（ジギタリス服用患者では禁忌）
②アルカリ化薬の静注（Kの細胞内移行を促進）	7%炭酸水素Na 20 mLを5分で静注（AG正常のアシデミアの場合に有効）
③グルコース・インスリン療法（Kの細胞内移行を促進）	10%ブドウ糖 500 mL＋インスリン 10単位を60分以上かけて点滴静注（高血糖ではグルコースは不要）
④ループ利尿薬の静注（Kを体外へ除去）	フロセミド 20 mgを静注（尿が出ている場合のみ有効）
⑤血液透析（Kを体外へ除去）	

CKD診療ガイド2012 p.87 表31

表3 CKDで注意が必要な薬物と病態

CKDでは注意して使用すべき薬物
・NSAIDs（腎血流低下，間質性腎炎，急性尿細管壊死，ネフローゼ症候群）
・アムホテリシンB（尿細管壊死，腎血流低下，尿細管アシドーシス）
・シスプラチン（尿細管壊死）
・シクロスポリン（腎血流低下，慢性尿細管・間質性腎炎）
・アミノ配糖体（尿細管壊死），イホスファミド（尿細管壊死）
・ヨード系造影剤（腎血流低下，急性尿細管壊死）
・メトトレキサート（閉塞性腎不全，尿細管壊死）
・マイトマイシンC（糸球体障害，溶血性尿毒症症候群）
・リチウム（腎性尿崩症），D-ペニシラミン（糸球体障害）
・フィブラート（横紋筋融解症）
・ゾレドロネート（尿細管壊死），パミドロネート（ネフローゼ症候群）

CKD診療ガイド2012 p.96 表37

いかどうかの問題である。正確性と利便性は往々にして相容れないことがあり、CKD診療に役立つことが重要な点である。今後の結果を待ちたい。

専門医受診の時期については、ほとんど変化はないが、GFRによる指標では年齢による差をつけたのが目新しい。CKDでなくとも高齢化によって徐々にGFRが低下するので、高齢者ではGFRによる専門医受診指標を低めに設定している。

eGFRの推算式にシスタチンCによる計算式を導入してあり、るいそう患者や固い切断患者にもeGFRの計算ができるようになった。

小児CKDの項目が増加した。CKDフォローアップでは別項目を設けている。また、小児CKDへのアプローチの項目も充実している。

降圧薬の使用法が大きく変化している。これは日本高血圧学会の高血圧治療ガイドラインとの整合性を保つためである。いろいろと意見はあるが、Ca

拮抗薬も第一選択薬として蛋白尿の少ない、非糖尿病患者には使用できる点は大きな改訂である。

3. CKD診療ガイド2012の重要性

CKDの概念が提唱されてからはや10年を経過する。原疾患にかかわらず、腎機能が低下していると予後不良であることから、広く世界に認められてきた。2007年に日本腎臓学会から『CKD診療ガイド2007』が出版され、さらにマイナー改訂版の『CKD診療ガイド2009』になり、今回大改訂により『CKD診療ガイド2012』となった。基本的姿勢は変化ないが、今後は超高齢化社会においてCKD治療の重要性がさらに増加すると考えられ、この『CKD診療ガイド2012』が、多くの医療者に利用されることが日本の医療の発展につながると思われる。

CKDの重要性は、腎不全による透析患者の増加と

心血管疾患による死亡率の上昇である。その両者を防ぐためには、原因疾患の早期治療、腎保護作用のある薬剤投与、血圧管理、蛋白尿の減少、生活習慣の改善、脂質異常の治療、貧血治療、CKD-MBD の管理など多方面からのアプローチと管理が必要で

ある。日本は世界で初めて超高齢化社会に突入する。欧米の真似をしてきた医療界で日本独自の方策を考えなければならない時期になってきた。CKD は欧米の真似の域を出ないがさらに日本独自の CKD 対策を考えなければならない。

ABSTRACT

What's new and important in Clinical Practice Guidebook for Diagnosis and Treatment of CKD

Yasuhiko Iino

Department of Nephrology, Nippon Medical School

CKD is a syndrome of renal dysfunction, which defined with abnormality of renal function and decrease in eGFR calculated by serum creatinine, gender, and age. In Japan, there are more than 13,300,000 CKD patients and ESRD patients increased up to 300,000. Therefore we are prompt to act for CKD prevention. Clinical Practice Guidebook for Diagnosis and Treatment of CKD 2012 is published this June in Japan from Japanese Society of Nephrology and is expected for the treatment of CKD. The major points of changes between this new guidebook and former guidebook are Classification of the CKD stage, formula of eGFR, Treatment strategy for hypertension with CKD. This Guidebook is hoped to change the better CKD prognosis. (HEP. 2012;39:733-741.)

KEY WORDS

CKD, eGFR, albuminuria