慢性腎臓病診療の現状と課題

内田 信一

Key words 慢性腎臓病（CKD），血圧管理，食事管理，教育入院

はじめに

慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）は2002年に定義され、それ以前の慢性腎不全という用語が、主として透析療法が必要になる直前の尿毒症状態を対象としていた用語であったのに対し、慢性の腎臓病をより広く把握することを目的として提唱された概念である。その背景には、現在でも腎臓病全てに対する腎機能低下の進展阻止に対する有効な方策に乏しいこと、また、腎機能低下が末期腎不全でなくとも死亡や心血管イベントのリスク因子であることから、腎臓病では早期から腎臓機能低下を把握して介入する必要性があるためである。

透析導入患者数は、増加スピードは鈍ったものの総数としては増加しており、人口の高齢化を受けて、導入患者の高齢化も進んでいる。高齢者のCKDには、糖尿病以外に腎硬化症と呼ばれる高血圧・動脈硬化を主因とする病態があり、今後、高齢化がより一層進めばこの病態によるCKDがさらに増加する可能性がある。

1. 日本のCKD患者の現状

健康診断のデータをもとに、CKDの定義どおりに日本人のCKDの現状を推計すると、男女とも年齢が高くなるほどCKD患者頻度も高くなる。特にステージ3が多く、60歳代では男性の15.6%、女性の14.6%、70歳代では男性の27.1%、女性の31.3%、80歳以上では男性の43.1%、女性の44.5%が相当する。高齢化の問題とあわせると、このステージ3あるいは4の高齢者をどう指導・加療し、ステージ5への移行を阻止するかということが大きな課題である。

我々が行っている臨床観察研究CKD-ROUTE研究は、東京及びその周辺に位置する基幹病院の腎臓内科専門医へ紹介されたCKD新患を対象とするコホート研究であるが、その内訳でも高齢者が多いことが明らかとなっている（表¹）。原疾患の内訳では、ステージ3及び4では糖尿病よりは腎硬化症が多く（図1）、糖尿病によるCKDは、依然としてかなり末期にならないければ腎臓専門医に紹介されていない実情があり、糖

東京医科歯科大学腎臓内科

Programs for Continuing Medical Education：B session；5. Current clinical practice of chronic kidney disease（CKD）.

Shinichi Uchida：Department of Nephrology, Tokyo Medical and Dental University, Japan.

表 CKD-ROUTE 研究の患者像

	All n=1,138	Stage 2 n=95	Stage 3 n=470	Stage 4 n=364	Stage 5 n=209	P-value
年齢 (歳)	68±14	57±17	67±13	71±12	69±14	<0.001
男性	69.6%	60.0%	76.8%	70.1%	56.9%	<0.001
BMI (kg/m ²)	23.7±4.0	23.0±4.0	23.7±3.7	23.9±4.1	23.8±4.5	0.351
高血圧	90.2%	72.6%	86.4%	95.6%	97.6%	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)	140±22	139±20	137±22	140±24	146±22	<0.001
Hb<11 g/dl	35.6%	7.4%	13.6%	46.6%	78.5%	<0.001
LDL-C≥120 mg/dl	34.6%	58.4%	34.5%	29.8%	31.8%	<0.001
尿蛋白 Cr 比≥0.5 g/gCr	56.3%	40.0%	36.7%	66.7%	90.1%	<0.001

図1 CKD-ROUTE 研究のCKDステージ毎の原疾患

尿病専門医との腎症早期からの連携体制の構築が臨まれる。

2. 現在のCKD患者管理の基本

原疾患の加療を行うことが第一であるが、特に糖尿病については、その管理を早期から厳密に行い、腎症への進展を阻止する。

食事療法は、減塩（6 g未満/日）、蛋白制限（ステージG4、G5では0.6～0.8 g/kg/日）を行い、異化の進行を防ぐため、カロリーは十分に（25～35 kcal/kg/日）が基本である。最近では

極端な蛋白制限食は一般的には推奨されていない。現実的に、医師の限られた外来診療時間内で、具体的な内容の指導まで行うことには限界があり、栄養士による栄養指導を受診していただくべきであるし、栄養指導に生活指導及び心血管系のスクリーニングを組み入れたCKD教育入院プログラムも種々の施設で行われている²⁾。

東京医科歯科大学腎臓内科においても、以下のようなCKD教育入院プログラムを行っている。図2では2週間の予定表を提示しているが、患者のニーズに応じて入院期間は適宜調整している。実際にこのような教育入院プログラムに

標準的な教育入院スケジュール

Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
検査	血液検査													
	24時間蓄尿検査													
	レントゲン			腹部超音波			心臓超音波							
	心電図			眼底検査										
食事	食事療法（減塩・低蛋白）													
治療	血圧コントロール													
指導	服薬指導													
					減塩教室									
									栄養指導					

図2 東京医科歯科大学腎臓内科におけるCKD教育入院プログラム

どれほどの効果があるのだろうか。欧米では、恐らくこのような教育入院のシステムはないが、CKD教育の有用性について報告されている³⁾。我々の観察においても、CKDのステージ4, 5の患者でも、入院6カ月前後でのeGFR (estimated glomerular filtration rate) 低下速度は有意に低下していた。原疾患別でも、既にしっかり加療されている慢性腎炎ではその効果は控えめではあったが、糖尿病性腎症と腎硬化症でもその効果は認められた。

また、このような教育入院の際に減塩教室等を受講していただくか、使用薬剤の最適化を図ることで、入院後の血圧コントロールが良好になることもしばしば経験される。我々のCKD-ROUTE研究においても、約8割のCKD患者が初診時に既に降圧薬を処方されていた。従って、その使用をいかに質の高いものにするかがCKD管理の大きな課題の1つとなる。

平均動脈圧が10 mmHg低下することで、年eGFR低下速度が6 ml/分前後から2 ml/分前後へ低下するという報告もある。「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013」（日本腎臓学会、2013年）では、糖尿病合併CKD患者では130/80 mmHg未満、糖尿病非合併CKD患者では、蛋白尿なしの場合140/90 mmHg未満、蛋白

尿ありの場合は糖尿病合併CKD患者と同じ130/80 mmHg未満を推奨している。蛋白尿の有無は、降圧薬の選択にも関係し、蛋白尿の多い患者でのRA (renin-angiotensin) 系阻害薬の腎保護作用は、その有用性について多くの報告があるが、蛋白尿を伴わないCKDには確立しておらず、以下に述べるように、高齢者での薬剤選択においても、この点を考慮すべきかと思われる。

前述したように、CKD-ROUTE研究は、腎臓内科専門医に紹介された新患を対象として、腎臓内科専門医による介入後、どのような経過をたどったかを明らかにする観察研究であるが、1年後のデータでは収縮期血圧で8 mmHgの低下を認めた。KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) の血圧ガイドラインの目標血圧の達成度でグループ分けし、1年のeGFR低下率をみると、未達成群が年3 ml/分程度の低下に対し、達成群は0.5 ml/分程度と有意差があり、日本の日常診療の場においても、血圧管理の重要性が再確認された。さらに、種々の解析を行うと、利尿薬の使用も腎機能低下のリスクとなっていることが判明した。このことは、対象に高齢者が多いこと、昨今の日本の気候が亜熱帯化しており、漫然と利尿薬を使用することで脱水からの腎機能低下のリスクを生み出してい

図3 夏期におけるCKD患者の血圧管理の例

る可能性が考えられた。実際、CKDステージG3b～5患者のためのガイドラインでは、後期高齢者の管理に初めて言及し、降圧薬の選択について、RA系阻害薬や利尿薬による腎血流低下のリスクを避け、Ca拮抗薬を推奨している⁴⁾。

実際のCKD患者の血圧コントロールで注意している点について、実例をもとに述べる(図3)。気温の上昇と共に6月頃から血圧が低下し始め、アムロジピンを減量、さらに、8月の猛暑になると尿比重の増加と共に血圧が低下し、血清Crも上昇。脱水傾向のため飲水励行を促し、ここでアムロジピンをさらに減量し、10月にはCrも元に戻る。この間8月に受診がなければ、CKDの急性増悪で入院していたかもしれない症例である。このように、身体所見や尿の比重で水分の状態を把握し、季節毎のきめ細かい処方を行うことが、残腎機能の少ないCKD患者の透析回避に向けた重要なポイントの1つであると思われる。

3. 今後のCKD診療の方向性

現在のCKD管理は、増悪因子(脱水、腎機能に影響する薬剤の使用等)に注意を払いながら、前述のように、原病の加療、食事及び生活指導、血圧管理を行うこととなる。現在、糖尿病性腎症のeGFRを増加させるという抗酸化作用をもつ薬剤の治験も進んでおり、また、最近ではSGLT (sodium glucose cotransporter) 2阻害薬が糖尿病性腎症に対し良好な腎保護作用を示したことが報告されている。eGFR 30 ml/分以上の心血管疾患を有する2型糖尿病患者に対し、標準治療にempagliflozinを上乗せすると、腎症の発現ないし悪化、顕性アルブミン尿への進展、Crの倍化、腎代替療法の開始において上乗せ群が良好な成績であった⁵⁾。症例毎のeGFRの変化をみると、投与直後にeGFRは一旦低下するが、その後はむしろ低下せず、1年後にはプラセボ群よりeGFRが維持され、RA阻害薬と同様

の経過をとることが明らかとなった。

その作用機序は、現在、さまざまな動物実験等で研究されているが、Tubuloglomerular feedbackを介した輸入細動脈の収縮による糸球体内圧の低下や、腎臓の細胞自体へのエネルギー代謝面での改善効果等が注目されているが、詳細は未だ不明である。今後は、糖尿病非合併CKD患者の腎保護作用を検証する臨床研究も進んでくのではないと思われる。

このような薬剤以外に、CKD進展阻止薬として、現在いくつかの薬剤が開発されている。DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬のCKD薬としての役割の可能性を探る治験や、腎不全でも使えるようなミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の開発も行われており、その他エンドセリ

ン受容体拮抗薬、JAKキナーゼ阻害薬、AGE (advanced glycation end products) 抑制薬等も開発中である。しかしながら、当面は、既存の薬剤を、その特性を理解して状況に応じてきめ細かく処方を調節することが大切である。また、医師のみでなく、多職種で連携しながら、丁寧な生活習慣の指導を行うことが重要であり、日本腎臓学会も腎臓病療養指導士制度を開始する予定である。また、病診連携をさらに強化することも腎代替療法への移行を減らす方策となる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：内田信一；寄附金 (アステラス製薬、中外製薬)

文献

- 1) Iimori S, et al. Baseline characteristics and prevalence of cardiovascular disease in newly visiting or referred chronic kidney disease patients to nephrology centers in Japan : a prospective cohort study. BMC Nephrol 14 : 152, 2013.
- 2) 上野里紗：当院における保存期腎不全検査教育入院の効果. 日腎会誌 55 : 956-965, 2013.
- 3) Lopez-Vargas PA, et al : Educational Interventions for Patients With CKD : A Systematic Review. Am J Kidney Dis 68 : 353-370, 2016.
- 4) 平成26年度厚生労働科学研究委託事業 (難治性疾患等実用化研究事業 (腎疾患実用化研究事業)), 慢性腎不全診療最適化による新規透析導入減少実現のための診療システム構築に関する研究, 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.
- 5) Wanner C, et al : Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 375 : 323-334, 2016.