CKD対策における 診療ガイドラインの戦略的意義

岡田 浩一

Key words 標準医療, quality indicator (QI), ビッグデータ, evidence-practice gap (EPG), PDCAサイクル

はじめに

我が国の慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)の患者数は年々増加傾向にあり、全国で1,330万人を超えると推定されている。そして、維持透析患者数の増加はプラトーに近づきつつあるものの、2018年末には34万人に達する患者が維持透析療法を受けている。2018年7月、厚生労働省健康局がん・疾病対策課から「腎疾患対策検討会報告書～腎疾患対策の更なる推進を目指して～」が国民に向けて発信された(https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000172968_00002.html)。今後10年間の日本のCKD対策はこの指針に基づいて展開され、具体的な目標として、2028年の新規透析導入患者数を現状から1割減の35,000人以下とすることが掲げられている。その策定にあたり、これまでの10年間における日本のCKD対策の評価を行ったところ、男性では80歳未満の世代で、女

性では85歳未満の世代で新規透析導入率は順調に低下傾向であることが明らかとなった¹⁾(図1)。残念ながら、80歳以上の男性では透析導入率が上昇傾向であり、そのために新規透析導入患者数も増加傾向である。ただし、透析導入を遅らせることは、導入年齢の高齢化と共に、維持透析患者数の減少に結び付くため、これまでのCKD対策の成果と言える。この成因は、画期的なCKD治療薬の臨床導入等ではなく、学童及び生活習慣病予防健診の充実と共に、CKDやIgA (immunoglobulin A) 腎症等の難治性腎疾患に対する診療ガイド・ガイドラインが整備され、病診連携体制を地道に構築しつつ、そこに示された標準医療を普及させてきた結果であると考えられる。「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018」(JSN (Japanese Society of Nephrology) 2018; 日本腎臓学会, 2018年)は、この報告書の発信とほぼ同時に、5年ぶりに改訂・出版された。この診療ガイドラインに

埼玉医科大学腎臓内科

117th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine: Invited Lecture: 2. Strategic application of clinical practice guideline for CKD management.

Hirokazu Okada: Department of Nephrology, Saitama Medical University, Japan.

本講演は、令和2年8月7日(金)東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

図1 年齢調整新規透析導入率の年次変化 (文献1より引用改変)

男性では80歳未満の世代で新規透析導入率は減少傾向を示しているが、80歳以上では増加傾向である。女性では85歳未満の世代で減少傾向で、85歳以上でも横ばいで推移している。

2008年の年齢調整透析導入率を黒いバーで示す。

記された標準医療のさらなる普及は、腎疾患対策検討会報告書に掲げられた目標達成のための具体的な方策となる。そこで、本稿では、JSN2018改訂の過程を紹介しつつ、CKD対策における診療ガイドラインの意義を再確認してみたい。

1. 診療ガイドラインとは

診療ガイドラインは、網羅的な教科書ではな

く、臨床医の日常の疑問に答え、標準医療を提示することにより、臨床決断を支援することを目的とするサポートツールとして作成される。日本腎臓学会では、これまでかかりつけ医等の非専門家を利用者に見立てた診療ガイドと腎臓専門医を対象とした診療ガイドラインを作成・改訂してきた。その間、ガイドとガイドラインの使い分けが必ずしも明確には利用者に認識されず、また、改訂が別の委員会によって時期をずらして行われてきた結果、内容の一部に不整

合がみられる等、現場に多少なりとも混乱を招いたことは否定できない。そこで、2018年度版の改訂に際し、ガイドとガイドラインを一本化し、common diseaseであるCKDの主たる診療の担い手であるかかりつけ医を利用者に想定したJSN2018を作成することとした。本ガイドラインは、GRADE（Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation）システムに則って、最新のエビデンスを含めたシステマティックレビューによりエビデンスを評価し、益と害の多様なアウトカムに対する効果を、患者の価値観に最大限の配慮をしつつ（patient centeredness）、総合的に判定して推奨を決定するという手順に沿って作成された。内容については、関連学会及び腎臓専門医、非専門医による査読・パブリックコメントに沿って修正を加えて完成された。ただし、診療ガイドラインは、その利用者として患者も含むべきであり、CKD患者自らがCKD診療に参画し（patient engagement）、積極的に療養する際の参考文献としても活用されることを想定しなければならない。JSN2018は、その目的での使用には必ずしも適切ではなく、そこで別途「患者さんとご家族のためのCKD療養ガイド2018」（日本腎臓学会、2018年）を新たに作成・出版することとした。

2. CKD診療ガイドライン2013から2018へ

多くの診療ガイドラインは定期的に改訂がなされ、最新のエビデンスもしくはその時点で最も適切なコンセンサスに準拠した標準医療が提示されている。しかし、その過程は一方性で、診療ガイドラインがどのように現場に受け入れられ、標準医療が実践されているのか（プロセス評価）、さらには、改訂された推奨（新たな標準医療）が従来医療に比較し、アウトカム改善や費用対効果において本当に優れているのか（アウトカム評価）といった評価がほとんどな

されていないのが実情である²⁾。標準医療が実践されている数値指標としては、近年、quality indicator（QI）が注目されている³⁾。例えば、Aという疾患にBという薬剤が推奨されている場合、Aの患者群におけるBの処方率がQIに相当する。これは標準医療と実際に行われている医療との格差（evidence-practice gap：EPG）と表裏一体となるものであり、診療ガイドライン改訂は、このEPGの原因を解明し、解決を目指して進められる。そこで、JSN2018の改訂作業の一環として、まず「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013」（JSN2013；日本腎臓学会、2013年）の評価を行った。

1) ストラクチャー評価

診療ガイドラインの評価については、特にその作成方法に関する国際的な評価基準があり（AGREE（Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation）II⁴⁾、日本医療機能評価機構運営のMinds（Medical Information Distribution Service）は、日本で作成された診療ガイドラインについて、この基準に照らし合わせたストラクチャー評価を網羅的に行っている（<https://minds.jcqhc.or.jp/>）。幸い、JSN2013は概ね高評価を得て、Mindsの推奨する診療ガイドラインとして選定された。ただし、今後の改訂における改善点として指摘されたのは、患者意見の反映や非専門医の作成委員への登用の推進であり、また、推奨する標準医療に関する医療経済的な視点からの評価が必要とされた。そこで、JSN2018の改訂では、非専門医にもコメントをいただくこととし、また、推奨作成に際して評価すべきアウトカムとして、CKD患者の立場からみた害・不利益についても積極的に採用することとした（patient centeredness）。

2) プロセス評価

正確な普及率を明らかにすることは困難であるが、2015年度に日本腎臓学会会員を対象に、

図2 「CKD診療ガイドライン2013」の普及率

日本腎臓学会会員を対象に行われたアンケート調査にて、390名からの回答を得た。「CKD診療ガイドライン2013をご自身の診療でどの程度参考にされていますか？」という問いに対し、「いつも」もしくは「ときどき」診療の参考にしていると回答した会員は全体の95%に達していた（未発表データ）。

紙媒体及びWebを用いたJSN2013の普及度・使用実態に関するアンケート調査を行った結果、約400名の学会員から回答が得られた。そのなかで、39%がCKD診療において「いつも参考にしている」とし、「ときどき参考にしている」という回答と合わせると、95%の学会員がJSN2013を利用しているという結果であった（図2）。バイアスを含んではいるが、普及率はかなり高いと言えるであろう。また、推奨されている標準医療に関して、いくつかQIを作成して評価した。例えば、腎性貧血の管理に関しては、JSN2013のCQ（clinical question）「保存期CKDにおいて赤血球造血刺激因子製剤（erythropoiesis stimulating agent：ESA）による腎性貧血の治療は推奨されるか？」に対する推奨として、（腎性貧血に対して、鉄補充とともにESAを用いた治療を推奨する。ただし、）「ESAの治療目標をヘモグロビン（hemoglobin：Hb）>13 g/dLとした場合、心血管イベントをかえって増加させる可能性があるため、ESAによりHb>13 g/dLを目標に治療することは推奨しない」としている。この推奨作成に際し、目標Hb値の下限に

図3 腎性貧血治療に関する推奨の普及率

JSN2013のステートメント「ESAによる腎性貧血の治療は、QOLを改善させる可能性があり、保存期CKDに推奨する」に関して、本文記載のアンケート調査では、腎性貧血患者へのESA使用については、ほぼ全例もしくは多くの例に実施していると回答した会員は全体の99%に達していた（未発表データ）。

については、明確なエビデンスがないことを解説中に記載し、（専門医向けの診療ガイドラインであることから）各自の判断に任せることとした。腎性貧血へのESA使用に関するアンケート結果では、ESA治療は多くの学会員に標準医療として普及している（図3）。これをQIにすると、

ESA投与中でHb<13 g/dLのCKD患者 ESA投与中のCKD患者

となり、この値を1から引いた値は、標準医療を逸脱している割合、すなわちEPGを示すことになる。このQIは、JSN2013の利用者全体を反映するような対象において調査する必要がある。日本腎臓学会が構築中である全国の拠点大学病院の電子カルテ情報を格納するJ-CKD-DB（Japan Chronic Kidney Disease Database）を活用し、2014年度の診療実態を横断的に検討した（2016年6月の解析時は、CKD患者1万人分のデータを収納したテスト版J-CKD-DBを使用した）。このQIは97%で、EPGが3%となり、非常に良好な結果であった。ただし、JSN2013では

図4 ガイドラインの推奨する標準医療が日常診療に取り入れられない (evidence-practice gap) 要因 (文献5)

明記されなかった治療目標の下限值（の候補値）を含むQIとすると，ESA治療中で $10 < \text{Hb} < 13$ のCKD患者は50%に過ぎず，EPGは50%と看過できない値に達していた（未発表データ）．この調査は対象が大学病院ということで，得られた結果の解釈には注意が必要であるが，このEPGの要因を明らかにし，改訂に際して何らかの対策を取るべきと考えられた．EPGに関しては，図4に挙げられる諸因子が関与する可能性があり，腎性貧血の治療目標に関する推奨については，腎機能予後改善（透析導入回避）に関する高いエビデンスの欠如（lack of outcome expectancy）とガイドラインの推奨文に明確な数値目標が示されていないこと（external barriers by guideline factors）が主たる要因と想定された⁵⁾．前者については，JSN2013出版以降に，観察研究の結果ではあるが日本人を対象としたエビデンスが揃いつつあり，JSN2018では，後者に対応するため，具体的な管理目標値を推奨文中に明記することとした．さらに，このCQに限定せず，可能な限り具体的な目標値を推奨文に明記することを，JSN2018全体を通しての改訂方針とすることとした．

3) アウトカム評価

標準医療によるCKD患者のアウトカムを客観的なデータで評価するのは困難であるが，J-CKD-DBが充足されて縦断的な解析が可能な段階（J-CKD-DB-Ex）となれば，透析導入回避やCVD（cardiovascular disease）合併抑制，健康寿命延伸に関するアウトカム評価が可能になるものと期待される．

3. JSN2018での新たな取り組み1：病診連携・チームアプローチの推進

チーム医療は，糖尿病等の生活習慣病対策や緩和医療の分野で広く取り入れられており，多くの成果をあげている．チームアプローチによる患者指導は，CKD診療においても有用と考えられており⁶⁾，JSN2018でもかかりつけ医と腎臓専門医・専門医療機関による病診連携と多職種によるチーム医療の重要性を指摘している．特に食事療法に関しては，JSN2013の推奨文では，具体的なたんぱく質の制限目標を挙げていた．しかし，JSN2018の栄養の章において，CQ

「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？」に対する推奨は、「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」とした。その解説中には、「慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014年版」（日本腎臓学会，2014年）からの引用として「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」を目安とすることが記載されており，具体的な管理目標も記載されている。ただし，かかりつけ医は，この画一的な目安の値を知ることより，病診連携を上手く活用し，腎臓専門医による食事指導箋と管理栄養士による具体的指導を通して，CKD患者に有効な食事療法を実施し，行動変容に結び付けるべきであるとした。特にフレイル・サルコペニアのリスクが高い高齢CKD患者に関しては，たんぱく質制限が逆効果である場合もあり，食事療法の内容について腎臓専門医にコンサルトすべきであることを強調した。また，腎代替療法（血液透析，腹膜透析，腎移植，透析非導入・保存的腎臓療法）の選択と準備においても，病診連携・チーム医療が望ましく，療法選択における多職種によるチームアプローチの重要性に触れている。なお，ガイドラインの出版に相前後して，このような患者・家族と多職種チームによる最適な腎代替療法の選択のための合意形成（shared decision making：SDM）を実施している施設に対して，診療報酬が算定されるようになった。さらに，病診連携に関して，従来のかかりつけ医から専門医・専門医療機関への紹介基準では，CKDステージG3A1区分を3分割し，年齢に応じて細かく設定されたGFR（glomerular filtration rate）基準に沿って紹介されるようにしており（「CKD診療ガイド2012」（日本腎臓学会，2012年）），利

用者にとっては煩雑なものであった。そこで，この6年間で新たに報告された生活習慣病予防健診データを参考に⁷⁾，基準となるGFRや年齢を見直して紹介基準を単純化し，適切な病診連携がタイムリーにスタートされるよう配慮した（表）。この紹介基準に沿うことで，CKD患者がより適切な病診連携・チーム医療による管理を受けられるようになることが期待される。

4. JSN2018での新たな取り組み2： 高齢CKD患者のための標準医療

CKD患者の高齢化及び増加傾向を示す新規透析導入世代が80歳以上という実態（図1）を踏まえ，JSN2018では，高齢CKD患者に対するCQを成人のものとは別に多く取り上げた。ここはエビデンスが限られた領域であるため，推奨を策定していく際に，人種や医療体制の違い，患者価値観やガイドライン作成のSCOPE（基本理念）によっては，同じエビデンスからガイドライン間で異なる推奨が導き出される可能性がある。例えば，高齢CKD患者の降圧目標値については，高齢CKDステージG3～5に関して，JSN2018では，糖尿病合併や蛋白尿の有無にかかわらず，まずは150/90 mmHg未満に血圧を維持し，起立性低血圧や腎機能低下等の有害事象がなく，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ように提案している。これは，高齢CKD患者のアウトカムとして，CKD進展抑制及びQOL（quality of life）に留意してこれまでのエビデンスを勘案した結果であり，この推奨内容はJSN2013と実質的に変わらない。一方，大規模なRCT（randomized controlled trial）であるSPRINT（Systolic Blood Pressure Intervention Trial）研究が高齢者における強化降圧のCVD抑制効果を実証したことから⁸⁾，先行して2017年に改訂された米国の高血圧診療に関するガイドラインでは，高齢CKD患者に関しても，成人と同様に130/80 mmHg未

表 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 (JSN2018より)

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 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/ 1.73 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。

Cr: creatinine

満への降圧療法を推奨している⁹⁾。このRCTを詳細に検討すると、強化降圧によるCKD進展抑制効果は有意ではなく、また、CKD患者におけるCVD抑制効果は有意ではなく、逆にAKI (acute kidney injury) エピソードを有意に増加させており¹⁰⁾、JSN2018の推奨を改訂するに足るエビデンスとは判断されなかった。同じエビデンスを勘案して異なる目標値を設定することになった理由の1つとして、日本人のCKD患者に比較し、米国のCKD患者では、虚血性心疾患及びうっ血性心不全の発症、全死亡が約4倍多いことが示されており¹¹⁾、強化降圧によるうっ血性心不全や全死亡の抑制効果が、日本に比べて米国ではより高く評価された可能性が挙げられる。ガイドライン間の推奨の相違はEPGの要因となるため (図4: external barriers by guideline factors), 極力、整合性を取る努力が行われるべきではあるが、JSN2018では、他の診療ガイドラインと異なる推奨内容となる場合には、その根

拠と策定プロセスを解説中に詳述することで利用者の同意を得られるよう配慮した。なお、このように、ガイドライン間で高齢CKD患者に対する降圧目標値には違いが認められるものの、高齢CKD患者においては、緩徐な降圧を目指し、降圧目標値は目安として個別判断による柔軟な降圧療法を行うべきという方向性は一致している。この他、JSN2018では、降圧薬の選択や食事療法、貧血治療、血糖管理等において、高齢者に特化した、きめ細かな推奨を策定している。

5. JSN2018での新たな取り組み3: 新しい包括的疾患概念 “糖尿病性腎臓病”の提唱

近年、集学的治療の浸透による微量アルブミン尿の有病率の低下にもかかわらず、GFR低下の有病率の上昇が認められており、アルブミン尿の顕性化を伴わずにGFRが低下するという非

典型的な経過をたどる糖尿病関連腎症の患者数が増えていることが米国より報告された¹²⁾。そもそも糖尿病性腎症は腎生検による組織診断名であったが、典型的な臨床的特徴を示す場合に限り、糖尿病性腎症という診断が許容されてきた。そこで、非典型的な経過を示す糖尿病関連腎症は糖尿病性腎症と呼ぶべきではないという、米国の実地医家の意見が多数派を占めるようになり、2014年頃より、典型的な糖尿病性腎症に加え、非典型例を含む包括的な疾患概念としてdiabetic kidney disease (DKD) が使用されるようになった。日本においても、非典型的な経過を辿る患者数が増加してきたことから、2014年、糖尿病性腎症病期分類の見直しにおいて、アルブミン尿の有無を問わず、eGFR (estimated glomerular filtration rate) <30の糖尿病患者を糖尿病性腎症4期とすることとなった¹³⁾。しかし、欧米におけるDKDという病名の普及を踏まえ、日本腎臓学会と日本糖尿病学会は、日本においても、DKDという概念を取り入れる必要があると判断し、まずDKDの訳名を「糖尿病性腎臓病」とした。また、2017年10月22日には“STOP-DKD宣言”が採択され、今後、日本におけるDKDの実態解明と治療法開発に両学会が協力して取り組むこととなった。そこで、JSN2018で、DKDの疾患概念を日本において初めて明確に定義したベン図を掲載することとした(図5)。この非典型例が増加している背景としては、集学的治療の浸透、特にRA (renin-angiotensin) 系阻害薬の使用によるアルブミン尿の抑制とGFRの低下に加え、患者の高齢化・治療の長期化が関与した結果と想定されている。古典的な糖尿病性腎症の発症・進展抑制に、血糖、血圧、脂質異常症、肥満ならびに喫煙等の生活習慣に対する治療介入を組み合わせた集学的治療が有効であることは明らかであり、JSN2018でも集学的治療について強く推奨すると共に、DKDの日本における実態を明らかとし、適切な管理・治療法を開発していく必要

図5 糖尿病性腎臓病 (DKD) の疾患概念：
糖尿病性腎症，糖尿病性腎臓病 (DKD)，
糖尿病合併CKDの関係 (JSN2018より)

DKDは、古典的な糖尿病性腎症とアルブミン尿を伴わずにeGFRが低下する非典型例を包括する概念である。また、糖尿病合併CKDは、DKDと糖尿病を伴う糖尿病非関連腎症 (IgA腎症や多発性嚢胞腎等) を包括するさらに広い概念である。

性について触れることとした。

おわりに

日本腎臓学会は、腎臓病に関する啓発、普及、疾患克服ならびに社会貢献を活動目的とするNPO法人日本腎臓病協会 (Japan Kidney Association) を2018年に設立した。その主たる事業の1つである、地域の実情に即したCKD対策を担うCKD対策部会では、各都道府県に責任者を任命し、各地の実情に即した方法でかかりつけ医へのJSN2018の普及及び診療連携体制の構築を進めている。これらの活動を通して、日本腎臓学会は、腎疾患対策検討会報告書に掲げられた2028年度の到達目標である、新規透析導入患者数の1割減を目指しており、これは同時にCKD診療ガイドライン作成事業のアウトカム評価に相当する。CKD診療ガイドラインの出版・改訂の後、アンケート調査やJ-CKD-DBの横断・縦断解析によるプロセス・アウトカムの評価を実施し、新たな知見と創意工夫と共にその結果を活かした次の改訂を行い、改訂版診療ガイド

図6 診療ガイドラインの改訂とビッグデータベースによる
プロセス・アウトカム評価を組み合わせたPDCAサイクル
GL: guideline

ラインによるプロセス・アウトカムの改善度を評価し、さらに次の改訂に結び付けていく。このPDCA (plan-do-check-act) サイクル (図6) を回し続けることは、学会主導のCKD対策の根幹であると共に、日本腎臓学会によるガイドライン改訂とデータベース評価を用いた日本人を対象とした壮大な臨床研究と捉えることも可能である。今後の成果にぜひ期待したい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 岡田浩一; 講演料 (協和キリン, 第一三共, 田辺三菱製薬, 中外製薬, 鳥居薬品, 日本ベーリンガーインゲルハイム), 研究費・助成金 (協和キリン), 寄附金 (アステラス製薬, MSD, 大塚製薬, 協和キリン, 塩野義製薬, 第一三共, 大日本住友製薬, 武田薬品工業, 田辺三菱製薬, 中外製薬, 鳥居薬品, 日本ベーリンガーインゲルハイム, ノバルティスファーマ, バイエル薬品, ファイザー)

文献

- 1) 若杉三奈子, 成田一衛: 慢性腎臓病 (CKD) 対策の評価—年齢調整透析導入率は低下したが, 透析導入患者数減少は未達成—。日腎会誌 60 : 41–49, 2018.
- 2) Donabedian A : Evaluating the quality of medical care. *Milbank Mem Fund Q* 44 : 166–206, 1966.
- 3) Becker M, et al : Guideline-based quality indicators—a systematic comparison of German and international clinical practice guidelines. *Implement Sci* 14 : 71, 2019.
- 4) Brouwers MC, et al : AGREE II : advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol* 63 : 1308–1311, 2010.
- 5) van der Veer SN, et al : Bridging the gap between what is known and what we do in renal medicine : improving implementability of the European Renal Best Practice Guidelines. *Nephrol Dial Transplant* 29 : 951–957, 2014.
- 6) Lopez-Vargas PA, et al : Educational interventions for patients with CKD : a systematic review. *Am J Kidney Dis* 68 : 353–370, 2016.
- 7) Kon S, et al : Association between renal function and cardiovascular and all-cause mortality in the community-based elderly population : results from the Specific Health Check and Guidance Program in Japan. *Clin Exp Nephrol* 22 : 346–352, 2018.
- 8) Williamson JD, et al : Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years : a randomized clinical trial. *JAMA* 315 : 2673–2682, 2016.
- 9) Whelton PK, et al : 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults : a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 71 : e127–248, 2018.
- 10) Obi Y, et al : Estimated glomerular filtration rate and the risk-benefit profile of intensive blood pressure control amongst nondiabetic patients : a post hoc analysis of a randomized clinical trial. *J Intern Med* 283 : 314–327, 2018.
- 11) Tanaka K, et al : Cardiovascular events and death in Japanese patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 91 : 227–234, 2017.
- 12) Afkarian M, et al : Clinical Manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988–2014. *JAMA* 316 : 602–610, 2016.
- 13) 糖尿病性腎症合同委員会 : 糖尿病性腎症病期分類2014の策定 (糖尿病性腎症病期分類改訂) について。日腎会誌 56 : 547–552, 2014.