

綜 説

慢性腎臓病 (CKD)

樋 口 誠

独立行政法人国立病院機構まつもと医療センター松本病院内科

Chronic Kidney Disease

Makoto HIGUCHI

*Department of Internal Medicine, National Hospital Organization, Matsumoto Medical Center, Matsumoto***Key words:** hyperfiltration, proteinuria, glomerular filtration rate : GFR, dialysis therapy, cardio-vascular disease : CVD

過剰濾過, 蛋白尿, 糸球体濾過量, 透析療法, 心血管病

はじめに

慢性腎不全 (糸球体濾過量 GFR50 %未満, 血清クレアチニン値が正常上限を超える値以上) になってから, 腎臓専門医に紹介されても, 原疾患の治癒や進行の抑制は難しいことが多い。腎機能が正常のうちに包括的に腎疾患をとらえ, 早期発見, 治癒や進行抑制をめざした治療を行うことを目的として, 2002年に慢性腎臓病 (CKD) という概念が米国腎臓財団 (NKF) から提唱された。日本においても, 罹患率の上昇と医療費の増大に伴い, CKD に対する関心が高まってきているが, 一般市民はもちろんのこと, 腎臓病にかかわりの少ない医療従事者のあいだでも, いまだに認知度は低く, 重要性が認識されていない。CKD の診療にはかかりつけ医と腎臓専門医の診療連携や行政との連携も重要である。CKD の重要性を再認識していただく目的で, CKD について概説する。

I 概 念

さまざまな急性もしくは慢性の病的機序により腎臓の実質が障害されると, ネフロン数が少しずつ減少していき, 残存ネフロンにおける過剰濾過 (hyperfiltration) という適応反応がおこる。この過剰濾過は

長期的には糸球体を障害し, 尿蛋白の増加と進行性の腎機能低下を招く。このように, 腎臓の形態的・機能的障害を腎機能 (糸球体濾過量, glomerular filtration rate : GFR) と障害の程度 (蛋白尿や解剖学的・病理学的異常) に着目し, 一つの共通の症候群としてとらえ直したのが慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) の疾患概念である。CKD は, 2002年に米国腎臓財団 (NKF) から初めて提唱され¹⁾, 以降急速に全世界に普及した。その背景としては, ①透析や移植を要する末期腎不全 (end stage kidney disease : ESKD) の患者数が顕著に増加しており, 医療経済上大きな問題になっていること, ②透析患者の生命予後は極めて悪く, 非透析患者の半分程度しかないこと, ③CKD が ESKD への進行リスクだけではなく, 心血管病 (cardio-vascular disease : CVD) の強力な発症リスクであること, ④CKD の有病率は予想以上に高く, 今後増加する可能性があること, ⑤早期発見, 早期治療により治癒する可能性があることである。

II 定 義

- ① 検尿, 画像診断, 血液, 病理で腎障害の存在が明らか。特に蛋白尿の存在が重要。
- ② 糸球体濾過量 (GFR) 60 ml/分/1.73 m²未満。
①, ②のいずれか, または両方が3カ月以上持続する状態がCKDである。

別刷請求先: 樋口 誠 〒399-8701
松本市村井町南2-20-30
まつもと医療センター松本病院内科
E-mail: mhiguchi@mmcsenta.jp

III 重症度分類

2002年当初は、腎障害（尿検査異常など）の有無とGFRの数値（ml/min/1.73 m²）からステージ1（90以上）、ステージ2（60以上90未満）、ステージ3（30以上60未満）、ステージ4（15以上30未満）、ステージ5（15未満）の5段階のステージに分けていた。2012年に改定され、腎機能すなわちGFRの数値（G1～5）に加え、糖尿病ではアルブミン尿の程度、それ以外の疾患は蛋白尿の程度で（A1～3）と前述した疾患別（cause：C）を組み合わせたCGA分類により、CKDの重症度を評価する分類（表1）²⁾となった。さらにGFR区分は45 ml/min/1.73 m²でG3aとG3bに区分された。緑色枠から黄色枠、オレンジ色枠、赤枠に重症度が進むにつれ心血管死亡、末期腎不全のリスクが加速度的に高くなる。

IV 重要性

透析や移植を必要とするESKD患者は、世界中で

増え続けている³⁾。日本においては、透析患者数は毎年増加し（2013年は4,173人増加）、2013年末には314,180人になった。これは国民の410人に1人以上が透析を受けている計算になる。長野県では、4,763人になる。2013年1年間においてわが国では、38,024人が新たに透析導入された。原因は糖尿病性腎症が最も多く、43.8%を占めた。高血圧と加齢による腎硬化症は13.0%（第3位）を占め、糖尿病と高血圧による生活習慣病が50%以上を占めた。1997年までは導入原因の第1位であった慢性糸球体腎炎は減少傾向にあり18.8%（第2位）だった⁴⁾。このようにCKDは末期慢性腎臓病の予備軍として重要である。

CKDはCVDの危険因子である。欧米のCKDにおいては、透析導入される患者数よりもCVDにより死亡する患者のほうが多い。蛋白尿はCVDの独立した危険因子であり、蛋白尿の増加に従ってCVDのリスクは高くなる。この相対リスクは尿アルブミン/クレアチニン比で評価するが、検尿試験紙でも同等に評価できる⁵⁾。糖尿病や高血圧を原因とするCKD患者で

表1 CKDの重症度分類（文献2より引用）

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 移植腎 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/ 1.73 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)

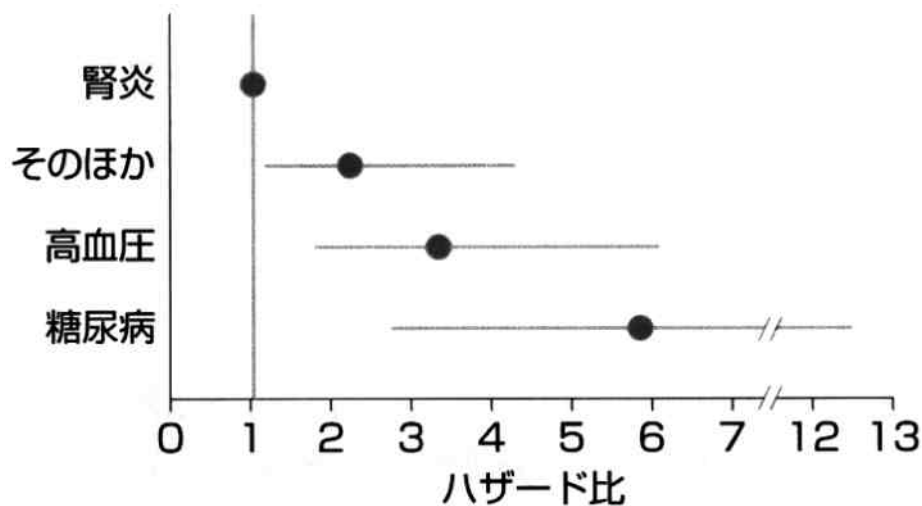


図1 CKD患者におけるCVD発症の相対危険度(狭心症, 心筋梗塞, うっ血性心不全, 脳卒中, 死亡の相対リスク)(宮城良陵CKD研究)(文献2より引用)

腎炎(N=1,306):糸球体腎炎と間質性腎炎, 高血圧(N=462):高血圧性腎障害, 腎硬化症, 糖尿病(N=283):糖尿病を合併する腎障害, そのほか(N=643):そのほかの腎疾患。

腎炎患者のリスクを1としてハザード比を示す。

(Nakayama M, et al. Hypertens Res 2011; 31: 1106-1110. より引用, 改変)

表2 日本におけるCKD患者数(%) (20歳以上)

GFR ステージ	GFR (mL/分/1.73 m ²)	尿蛋白 -~±	尿蛋白 1+以上
G1	≥90	2,803万人	61万人(0.6%)
G2	60~89	6,187万人	171万人(1.7%)
G3a	45~59	886万人(8.6%)	58万人(0.6%)
G3b	30~44	106万人(1.0%)	24万人(0.2%)
G4	15~29	10万人(0.1%)	9万人(0.1%)
G5	<15	1万人(0.01%)	4万人(0.03%)

■のところを、CKDに相当する。

(平成23年度厚生労働省CKDの早期発見・予防・治療標準化・進展阻止に関する研究班)

(文献2より引用)

は、腎炎を原疾患とするCKD患者よりもCVD発症のリスクが高い(図1)⁶⁾。

V 疫 学

平成23年度厚生労働省CKDの早期発見・予防・治療標準化・進展阻止に関する研究班の報告によれば、2005年の日本の成人CKD患者数は、成人人口の12.9%、1,329万人である(表2)。

わが国で新規に蛋白尿陽性となる患者は健診受診者のなかで0.5%前後と低いが、そこで発見された蛋白尿陽性患者が透析に移行する可能性は5~10%と高い。試験紙法による蛋白尿の程度(マイナスから3+以上までの5段階)で、透析導入例の発症率をみると、17年間の観察期間中の累積発症率は蛋白尿3+以上で16%、2+で約7%であり、つまり、蛋白尿が多いほどESKDになりやすい(図2)⁷⁾。蛋白尿、血尿とも陽

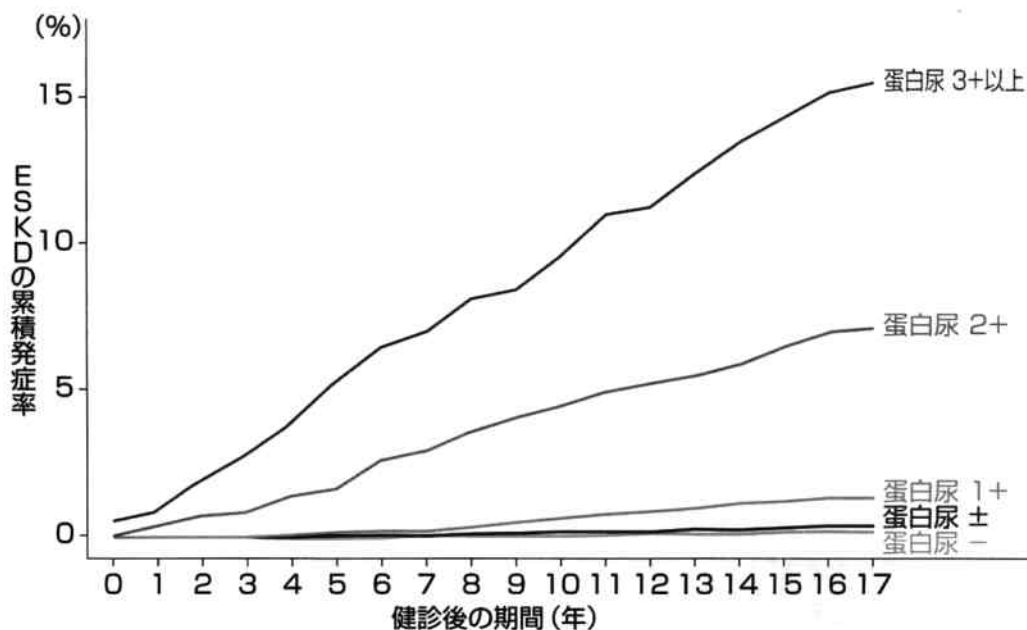


図2 健診時の蛋白尿の程度（試験紙法）別の末期腎不全（ESKD）累積発症率（沖縄県）
 (Iseki K, et al. Kidney Int 2003; 63: 1468-1474. より引用, 改変)
 (文献2より引用)

表3 推算GFRによる1,120,295人の成人における死亡, 心血管イベント, 入院の調整ハザード比

	死亡	心血管イベント	入院
推算GFR (mL/min/1.73m²)			
60以上	1.0	1.0	1.0
45-59	1.2 (1.1-1.2)	1.4 (1.4-1.5)	1.1 (1.1-1.1)
30-44	1.8 (1.7-1.9)	2.0 (1.9-2.1)	1.5 (1.5-1.5)
15-29	3.2 (3.1-3.4)	2.8 (2.6-2.9)	2.1 (2.0-2.2)
15未満	5.9 (5.4-6.5)	3.4 (3.1-3.8)	3.1 (3.0-3.3)

GFR: 糸球体濾過量

(Go AS, et al., N Engl J Med 351; 1296-1305, 2004 より引用改変)

性例（1+以上）は、10年間で約3%が透析導入されている。血尿のみ陽性例は、蛋白尿、血尿ともに陰性例と透析導入の累積発症率に差異が認められない。

VI CKDとCVD; 心腎連関

多くの疫学研究により、糸球体濾過量（GFR）の低下がその他の危険因子とは独立してCVDの発症に関与することが示されている。特にGoら⁸⁾による

1,120,295人の成人を対象としたGFR, CVDと死亡の相関を検討した研究では、CVDの補正ハザード比が、推定糸球体濾過量（eGFR）59~45で1.4, eGFR 44~30で2.0, eGFR 29~15で2.8, eGFR 15未満で3.4と有意に増加していた（表3）。

CKDに関しては、古くからアルブミン尿・蛋白尿が、CKD進行の指標となることが知られてきた。一方、CVDに関しては、非糖尿病の一般住民および糖

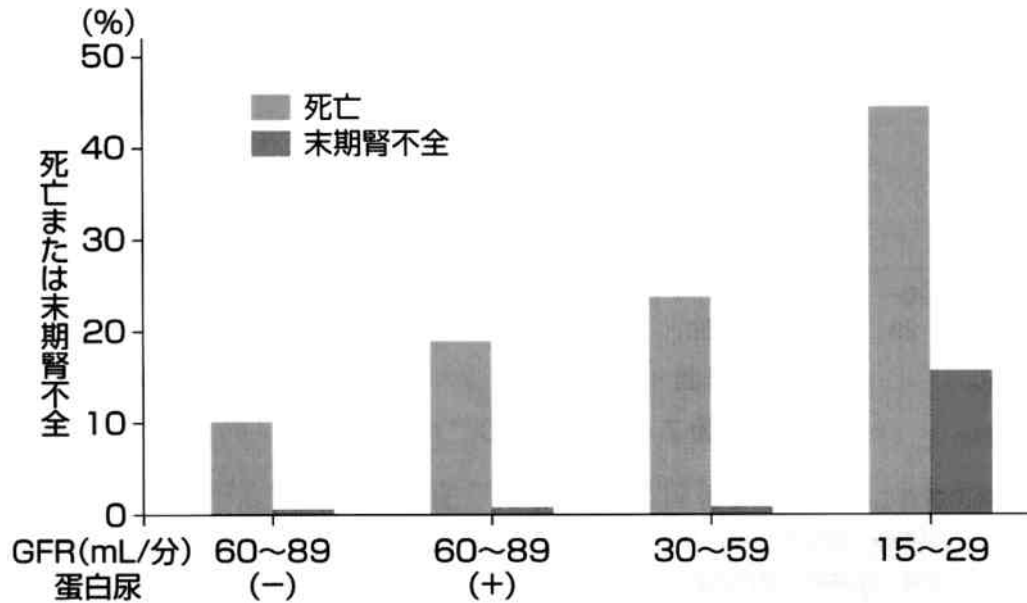


図3 腎機能別にみた死亡率と末期腎不全 (ESKD) (移植を含む) 発症率 (米国の成績)
(Keith DS, et al. Arch Intern Med 2004; 164: 659-663. より引用, 改変)
(文献2より引用)

糖尿病患者において、アルブミン尿・蛋白尿の増加に従ってCVDの発症リスクが増加することが示されている⁹⁾¹⁰⁾。

米国一般住民の腎機能別に見た死亡とESKD (末期腎不全) にいたった症例の比較では、CKDの患者はESKDよりも死亡のリスクのほうが高い (図3)¹¹⁾。

Ⅶ 生活習慣とメタボリックシンドローム

エネルギー・食塩の過剰摂取, 運動不足, 飲酒, 喫煙, ストレスなどの生活習慣はCKDの発症・進展に関与している。生活習慣のみだれに基づくメタボリックシンドロームと, その構成因子である腹部肥満, 血圧高値, 血糖高値, 脂質異常はそれぞれにCKDの発症・進展に関与している (図4)¹²⁾。CKDの発症・進展の抑制には, 生活習慣の改善が重要である。

Ⅷ 腎機能の評価法

A 成人

腎機能の評価は, 血清クレアチニン (Cr) 値を基にした推算糸球体濾過量 (eGFR_{creat}) を用いる。血清シスタチンC (Cys-C) 値を基にした推算糸球体濾過量 (eGFR_{cys}) も利用できる。GFR推算式は, あくまで簡易法であり, より正確にはイヌリンクリアランスやクレアチンクリアランス (Ccr) で腎機能の評価することが望ましい。

推算GFR (eGFR) 式

血清クレアチニンから求める。

eGFR_{creat} (ml/min/1.73 m²)

$$= 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$$

(女性は×0.739 クレアチニンは酵素法で測定)

血清シスタチンC (Cys-C) から求める。

男性 eGFR_{cys} (ml/min/1.73 m²)

$$= (104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}}) - 8$$

女性 eGFR_{cys} (ml/min/1.73 m²)

$$= (104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}} \times 0.929) - 8$$

保険診療では, 腎機能低下を疑ったCKD患者に対し, 3か月に1回だけ血清シスタチンCの測定が認められている。慢性腎不全では保険診療では査定される。したがって, 一般臨床では血清クレアチニンを用いたeGFRを使用する。筋肉量の多い患者, 肉体労働や同じ姿勢を長時間保つ仕事 (タクシー運転手など) をしている患者では, 血清クレアチニン値が高くなり, 見かけ上腎機能低下と見誤ることがある。その場合の腎機能低下の有無の鑑別に血清シスタチンCは有用である。一般に血清クレアチニンは糸球体濾過量 (GFR) が50~60%未満になると正常上限を超えた値になる。一方, 血清シスタチンCはより感度がよく, GFR80~90%未満で正常上限を超えた値になる。

B 小児

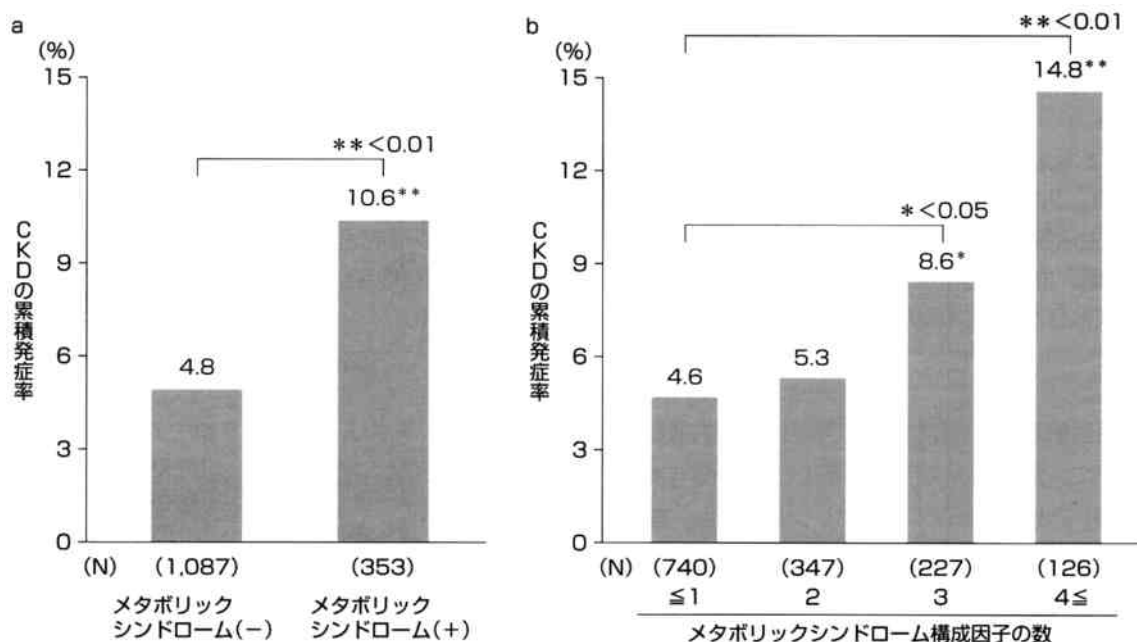


図4 メタボリックシンドロームのCKD発症に及ぼす影響

a: メタボリックシンドロームの有無によるCKD累積発症率 b: メタボリックシンドロームの構成因子数とCKD累積発症率 久山町1,440人, 1988~1993年, 累積発症率: 年齢, 性を調整。

(Ninomiya T, et al. Am J Kidney Dis 2006; 48: 383-391. より引用, 改変)

(文献2より引用)

新生児期のGFRは成人の1/5程度で始まり, 1歳半~2歳頃に成人とほぼ同等となる。血清クレアチニン(Cr)値は1歳を超えると成長とともに増加する。日本人小児の酵素法による血清Crの基準値が作成され, 暫定的ではあるが, %表示のeGFRは計算可能であり, 現時点ではこれを使用して腎機能を評価する¹³⁾。必要に応じてイヌリンクリアランスなどで腎機能を正確に評価することが望ましい。

IX 尿所見の評価法

CKDの早期発見に, 検尿(蛋白尿・血尿)は簡便で有効な方法である。尿試験紙法で(1+)以上は尿異常として, 蛋白定量を行う。糖尿病性腎症の早期発見には微量アルブミン尿の検査が重要である。随時尿での蛋白尿の評価は尿中クレアチニン濃度で補正した量[尿蛋白/クレアチニン比(g/gCr)]で行う。蛋白尿は, 正常(<0.15g/gCr), 軽度(0.15~0.49g/gCr), 高度(≥0.50g/gCr)に分類し, 軽度以上を陽性とする。

X CKDへのアプローチ

A 成人

成人CKDの原因には, 糖尿病性腎症や慢性糸球体腎炎が多くみられる。CKDは無治療で放置された場

合, 重症化する危険がある。尿所見に乏しい疾患としては, 嚢胞腎, 腎硬化症, 間質性腎炎や痛風腎などがある。無症候性顕微鏡的血尿単独の場合, 高齢者では腎尿路の悪性腫瘍スクリーニングが必要である。高齢者では, 加齢に伴う腎機能低下を考慮する。

B 小児

学校検尿では蛋白尿・血尿・糖尿, および膿尿(膿尿は2回目以降)がチェックされる。顕微鏡的血尿は全対象の約1%に, 蛋白尿は約0.3~0.5%に, 蛋白尿血尿合併は約0.1%に出現する¹⁴⁾。学校検尿システムはわが国の小児CKD対策の根幹をなすものである。小児の進行したCKDの多くは先天性腎尿路疾患(congenital abnormality of kidney and urinary tract: CAKUT)であり, 学校検尿では発見されにくい。現在はさまざまな画像診断法がある。なかでも超音波検査は簡便・非侵襲的・安価・情報量の多さで小児では理想的である。各種画像診断法は被爆など患児側のリスク(およびコスト)ベネフィットを考えつつ計画する。

XI CKD患者を腎臓専門医に紹介するタイミング

健診などで, 検尿とGFRに異常があれば, すみやかにかかりつけ医に紹介する。かかりつけ医では検尿(蛋白尿・血尿)を行い, 尿蛋白陽性では尿中蛋白量,

尿中クレアチニン濃度より g/g クレアチニン濃度で評価する。同時に血清クレアチニン濃度を測定し、腎機能を eGFR で評価する。下記の①～③のいずれかに該当する CKD 患者は腎臓専門医に紹介し、連携して治療する。

- ① 2 + 以上または 0.5 g/g クレアチニン以上の蛋白尿
 - ② 蛋白尿と血尿がともに陽性 (1 + 以上)
 - ③ 40歳未満 GFR 60 ml/min/1.73 m²未満
40歳以上70歳未満 GFR 50 ml/min/1.73 m²未満
70歳以上 GFR 40 ml/min/1.73 m²未満
- 2009年のガイドでは年齢に関係なく GFR 50 ml/min/1.73 m²未満が紹介のタイミングだったが、2012年は上記のように年齢に応じて GFR の値が変更になった。

XII フォローアップ

A 成人

重要なことは、CKD の進行を遅らせること、CVD の発症を防ぐことである。一般的には GFR 50 mL/分/1.73 m²以上の場合、70歳以上では、GFR 40 mL/分/1.73 m²以上の安定した症例は、かかりつけ医が管理する。尿蛋白の急激な増加、eGFR の急速な低下 (3か月以内に血清クレアチニン値が30%上昇) が認められた場合は、直ちに腎臓専門医に紹介する。定期的に尿検査、血清クレアチニン値による eGFR 評価を行い、腎機能の把握とともに、CVD のチェックを行う。ステージ G 4 で進行性に腎機能が低下する場合には、腎代替療法に関する詳細な情報提供が必須である。

B 小児

小児の CKD フォローアップで重要なことは、CKD の進行を遅らせることと合併症の防止である。腎機能が正常の1/2未満 (GFR 60 mL/分/1.73 m²未満) となったら、小児腎臓専門医がさまざまな合併症に注意して管理し、将来の腎代替療法を含め、患者・家族と生涯のイメージを共有する。先天性腎尿路疾患の場合、腎機能予後に影響を与える尿路異常 (特に下部尿路異常) の治療は小児泌尿器科医と協力して積極的に行う。思春期前後の無症候性蛋白尿では、起立性蛋白尿 (体位性蛋白尿) の場合が多く、真の早朝尿を採取することで診断し、早計に腎生検をしてはならない。軽度の尿蛋白 (尿蛋白/クレアチニン (Cr) 比: 0.20以上0.50未満 g/gCr) では、腎生検の時期を考慮しながら注意深く経過観察する。高度の尿蛋白 (尿蛋白/Cr ≥ 0.50

g/gCr) では、腎生検を考慮し、小児腎専門医に紹介する。組織診断の確定した慢性糸球体腎炎では、急性期に特異的な治療を積極的に、慢性期には腎保護効果を狙った治療を行う。腎機能が低下すると成長・発達障害が起こることを認識し、常に成長発達を意識して診療する。定期的なフォローアップ外来では、尿所見の悪化、血清 Cr 値の上昇、エコーを中心とした画像検査上の所見の変化、血圧の上昇、溢水の有無、成長速度の低下、心電図、貧血、MBD 所見、心機能の変化などを、病状に合わせて評価する。

XIII 治療・管理

A 生活指導・食事指導：成人

水分の過剰摂取や極端な制限は有害である。食塩摂取量の基本は 3g/日以上、6g/日未満である。摂取エネルギー量は、性別、年齢、身体活動レベルで調整するが、25~35 Kcal/kg 体重/日が推奨される。一方、肥満症例では、体重に応じて 20~25 kcal/kg 体重/日を指導してもよい。摂取蛋白質量は、CKD ステージ G 1~G 2 は、過剰にならないように注意する。ステージ G 3 では、0.8~1.0 g/kg 体重/日のたんぱく質摂取を推奨する。ステージ G 4~G 5 では、たんぱく質摂取を 0.6~0.8 g/kg 体重/日に制限することにより、腎代替療法 (透析、腎移植) の導入が延長できる可能性があるが、実施にあたっては、十分なエネルギー摂取確保と医師および管理栄養士による管理が不可欠である。24時間蓄尿による食塩摂取量、たんぱく質摂取量の評価を定期的実施することが望ましい。肥満の是正に努める (BMI < 25 をめざす)。禁煙は CKD の進行抑制と CVD の発症抑制のために必須である。適正飲酒量はエタノール量として、男性では 20~30 mL/日 (日本酒 1 合) 以下、女性は 10~20 mL/日以下である。

B 血圧管理

CKD における降圧の意義は、CKD 進行の抑制、および CVD 発症や死亡のリスク軽減にある。降圧目標は診察室血圧で 130/80 mmHg 以下とする。血圧管理は、家庭血圧や 24 時間自由行動下血圧 (ABPM) の測定により血圧日内変動も考慮して行う。特に 65 歳以上の高齢者 CKD では、病態に応じて過剰降圧を回避し、血圧日内変動も考慮した降圧療法を行う。降圧療法では、まず生活習慣の改善、特に減塩 (3g/日以上 6g/日未満) が重要である。糖尿病合併 CKD 患者、および軽度以上の蛋白尿 (尿蛋白量 0.15 g/gCr 以上) を呈する糖尿病非合併 CKD 患者では、降圧薬は

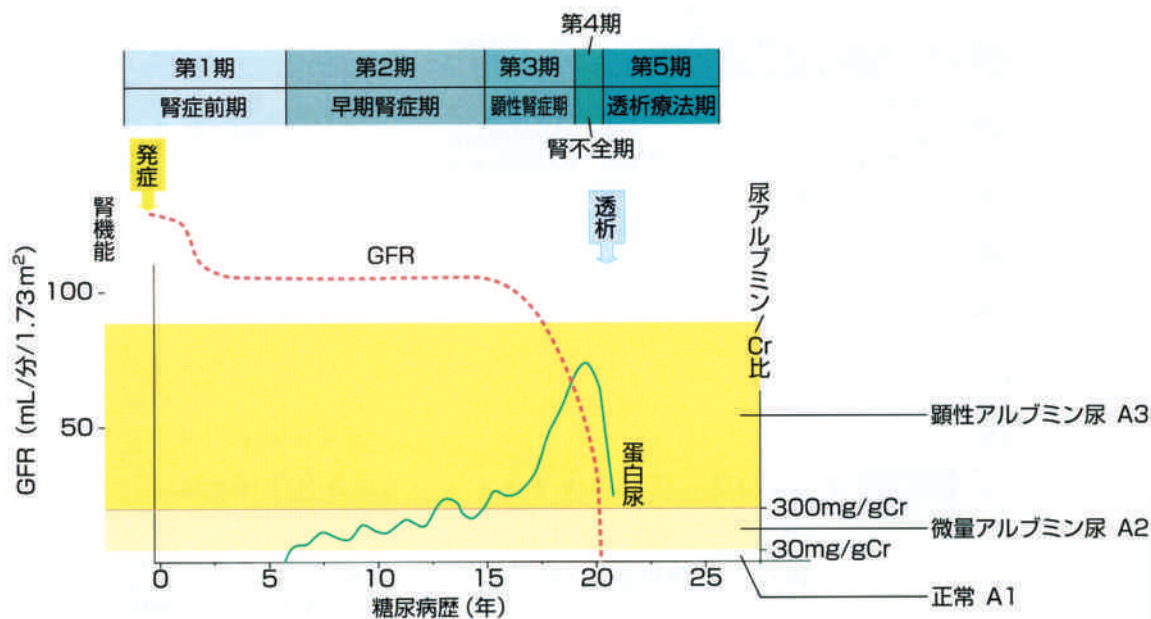


図5 2型糖尿病性腎症の臨床経過

(文献2より引用改変)

RAS阻害薬（ARB，ACE阻害薬）を第一選択薬とする。正常蛋白尿（尿蛋白量 0.15g/gCr 未満）の糖尿病非合併CKD患者では，降圧薬の種類を問わないので，患者の病態にあわせて降圧薬を選択する。RAS阻害薬，利尿薬の投与開始後は，eGFR，血清Kをモニタリングする。その際eGFRについては，投与開始後3カ月後までの時点で前値の30%未満の低下は，薬理効果としてそのまま投与を継続してよい。一方，eGFRの30%以上の低下がみられる場合，血清Kが 5.5mEq/L 以上に上昇する場合には，該当の降圧薬を減量あるいは中止して腎臓・高血圧専門医に相談する。また，特に高齢者では，原則として収縮期血圧 110mmHg 未満への過剰降圧がみられる場合には，該当の降圧薬を減量あるいは中止して経過を観察する¹⁵⁾。降圧薬を服用中の患者で，食事摂取ができない，嘔吐している，下痢をしている，あるいは発熱など脱水になる危険があるときには，急性腎障害（AKI）予防の観点から，これらの降圧薬を中止して速やかに受診するように患者に指導する。

C 糖尿病患者の管理

新規透析導入患者の原疾患の第1位は糖尿病性腎症であり，CKD対策の重要課題である。糖尿病性腎症は，少なくとも5年以上の糖尿病罹患期間があり，尿検査で微量アルブミン尿～顕性アルブミン尿が持続し，眼底検査で糖尿病性網膜症がある場合に疑われる（図5）¹⁶⁾。糖尿病性腎症の発症・進展抑制には，厳格な

血糖値と血圧の管理が重要である。糖尿病性腎症では，腎症の進展とともに大血管障害の合併リスクが高くなるため，肥満，脂質異常症，喫煙などの危険因子の管理も重要である。厳格な血糖コントロールにより糖尿病性腎症の発症・進展を抑制できることが明らかにされている¹⁷⁾¹⁸⁾。

D 脂質管理における注意

CKDでは，脂質異常症の治療により蛋白尿の減少と腎機能低下抑制が期待される。CKDでは，CVDの予防を含めてLDLコレステロールは 120mg/dL 未満（可能であれば 100mg/dL 未満）にコントロールすることが重要である¹⁹⁾。

E 貧血管理

CKD患者では，貧血についての検査が必要であり，貧血があれば，その成因を検索する。CKD患者の貧血治療では，鉄欠乏の評価と適切な鉄補充が重要である。CKD患者に赤血球造血刺激因子製剤（erythropoiesis stimulating agent：ESA）を投与するときは，患者個別に合併症を考慮し，有効性と副作用を検討し，個々の患者に応じて適切に投与することが重要である。ESAの開始時期と投与量は腎専門医に相談して決定する。CKD患者へのESAの投与開始は，Hb濃度 10g/dL 以下とし，治療目標Hb値を $10\sim 12\text{g/dL}$ として， 12g/dL を超えないように配慮する^{20)–23)}。Hb濃度を意図的に 13g/dL 以上にはしない。

F CKDに伴う骨・ミネラル代謝異常における注意

腎臓は、ミネラル代謝調節に大きな役割を果たしており、その異常は、CKDの進行に伴って必発する。CKD-mineral and bone disorder (CKD-MBD) と総称される。CKD-MBDでは、生化学検査や骨の変化だけでなく、血管石灰化など全身の広範な異常を生じ、生命予後にも影響を及ぼす^{24)–26)}。保存期では、血清リン (P)、カルシウム (Ca)、副甲状腺ホルモン (PTH) 濃度の至適範囲は、各施設の基準値を目標とする。ステージG4以降は、腎臓内科医にも相談しながら管理する。CKD患者の骨粗鬆症 (骨量減少) の評価と治療は注意を要する。

G CKDにおける尿酸管理²⁷⁾

血清尿酸値 7.0 mg/dL を超えるものを高尿酸血症と定義する。腎機能低下に伴う尿酸排泄低下により高尿酸血症の頻度は高まるが、痛風関節炎の発症頻度は低い。血清尿酸値を下げるために生活習慣の改善を指導する。腎障害合併例、尿路結石保有例では、尿酸生成抑制薬を使用する。アロプリノールは腎機能に応じた減量が必要である。尿酸排泄促進薬の使用時には、尿路結石の発現に注意し、尿アルカリ化薬を併用する。痛風関節炎を繰り返したり痛風結節を認める症例は、薬物治療の対象となり、血清尿酸値を6.0 mg/dL 以下に維持することが望ましい。痛風発作時の治療として行われる NSAIDs 短期間大量投与は、CKD 症例では腎機能悪化のリスクが高いため、避けることが望ましい。

H 高K血症、代謝性アシドーシスの管理

CKDのステージが進むと腎機能の低下と代謝性アシドーシスにより、血清カリウム (K) 値は上昇する²⁸⁾ため、定期的なチェックが必要である。薬物 (ACE 阻害薬、ARB、スピノロラクトンなど) や食事によるK過剰摂取も血清K上昇に関与する²⁹⁾。高度の高K血症では、心電図により異常所見の有無を確認する。高K血症による心電図異常を伴う場合は、緊急処置をしたうえで腎臓専門医に相談する。

I 尿毒症毒素の管理

CKDステージG4～G5では、他の標準的な治療に加えて球形吸着炭内服療法を併用することにより、CKD進行の抑制効果と全身倦怠感などの尿毒症症状の改善が得られる可能性がある³⁰⁾。球形吸着炭は、ほかの薬剤とは同時に服用しない。球形吸着炭により、

便秘、食思不振などの消化器系合併症を生じることがあり、十分な注意が必要である。

J 造影剤検査の注意点

GFR 60 ml/分/1.73 m²未満の患者では、経動脈造影 (CAGなど) により、造影剤腎症 (CIN) を起こす可能性がある³¹⁾ため、輸液によるCINの予防を行う³²⁾³³⁾。GFR 45 ml/分/1.73 m²未満の患者では、経静脈造影 (造影CT) などによりCINを起こす可能性があるため、輸液によるCINの予防が大事である。造影剤投与量は、造影剤腎症発症の危険因子の一つであり、投与量は必要最小限にする。

K CKDにおける薬物治療の注意³⁴⁾

腎機能が低下しているときには、腎排泄性の薬物は、その血中濃度が上昇し、薬物の増強や副作用の頻度が増大する。腎機能が低下したCKD患者では、原則として腎排泄性の薬物を避け、非腎排泄性の代替薬や腎排泄の寄与の少ない薬物を選択する。腎機能が低下した患者に腎排泄性薬物を使用する際には、腎機能を体表面積補正 (BSA) をしない推算GFR (eGFR) mL/分で評価して薬物の減量や投与間隔の延長を行う。eGFRが高値の場合には、原則として腎機能に合わせて投与量を増やす必要はない。筋肉量が標準的でない場合には、血清シスタチンC (Cys-C) に基づくGFR推算式で腎機能の評価する。CKD患者には、腎障害性の薬物の投与は避ける。抗菌薬の一部やNSAIDsなどは、CKD患者や高齢者で腎障害をきたす危険性が大きいので注意する。

L 悪性腫瘍のスクリーニング

CKDのステージが進行し慢性腎不全になると、細胞性および液性免疫能が低下する³⁵⁾。特に透析患者³⁶⁾³⁷⁾や腎移植患者³⁸⁾では、健常人に比べ悪性腫瘍の発症リスクが高いため、定期的な悪性腫瘍のスクリーニングが重要である。

おわりに

慢性腎臓病 (CKD) について概説した。一般の方はもとより、医療従事者においてもなお、CKDの認知度は低い。本総説を参考に、CKDの重要性を再認識していただき、日々の診療にお役に立てていただければ、幸いである。

文 献

1) National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation,

- classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39 (2 Suppl 1): S1-S266, 2002
- 2) 日本腎臓学会 (編): *CKD 診療ガイド2012*. 東京医学社, 東京, 2012
 - 3) Lysaght MJ: Maintenance dialysis population dynamics: Current trends and long-term implications. *J Am Soc Nephrol* 13: S37-40, 2002
 - 4) 日本透析医学会統計調査委員会: 図説 わが国の慢性透析療法の現況 (2013年12月31日現在)
 - 5) Matsushima K, van der Verde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT: Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborate meta-analysis. *Lancet* 375: 2073-2081, 2010
 - 6) Nakayama M, Sato T, Miyazaki M, Matsushima M, Sato H, Taguma Y, Ito S: Increased risk of cardiovascular events and mortality among non-diabetic chronic kidney disease patients with hypertensive nephropathy: the Gonryo study. *Hypertension Res* 34: 1106-1110, 2011
 - 7) Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S: Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 63: 1468-1474, 2003
 - 8) Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351: 1296-1305, 2004
 - 9) Ljungman S, Wikstrand J, Hartford M, Berglund G: Urinary albumin excretion - a predictor of risk of cardiovascular disease. A prospective 10-year follow-up of middle-aged nondiabetic normal and hypertensive men. *Am J Hypertension* 9: 770-778, 1996
 - 10) Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M: Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 27: 2033-2039, 1996
 - 11) Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH: Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 164: 659-663, 2004
 - 12) Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Tanizaki Y, Doi Y, Hirakata H, Iida M: Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population: the Hisayama study. *Am J Kidney Dis* 48: 383-391, 2006
 - 13) 腎機能評価法: 小児. *CKD 診療ガイド2012*, pp 22-24, 日本腎臓学会 (編), 東京医学社, 2012
 - 14) 小児CKDへのアプローチ: *CKD 診療ガイド2012*, pp 36-39, 日本腎臓学会 (編), 東京医学社, 2012
 - 15) Slight P, Rendon J, Verdecchia P, Mancina G, Gao P, Fagard R, Schumacher H, Weber M, Bohm M, Williams B, Pogue J, Koon T, Yusuf S: 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 Hypertension* 27: 1360-1369, 2009
 - 16) 槇野博史 (編): わかる糖尿病性腎症. pp 43-44, 診断と治療社, 東京, 2002
 - 17) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986, 1993
 - 18) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28: 103-117, 1995
 - 19) 脂質管理における注意: *CKD 診療ガイド2012*, pp 76-81, 日本腎臓学会 (編), 東京医学社, 2012
 - 20) Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen C-Y, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt K-U, Feyzi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJV, Parfrey P, Parving H-H, Remuzzi G, Singh AK, Solomon S, Toto R: A trial of Darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 361: 2019-2032, 2009

- 21) Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt K-U, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger H-U, Scherhag A : Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 355 : 2071-2084, 2006
- 22) Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D : Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 355 : 2085-2098, 2006
- 23) Akizawa T, Gejyo F, Nishi S, Iino Y, Watanabe Y, Suzuki M, Saito A, Akiba T, Hirakata H, Fukuhara S, Morita S, Hiroe M, Hada Y, Suzuki M, Akaishi M, Iwasaki M, Tsubakihara Y : Positive outcomes of high hemoglobin target in patients with chronic kidney disease not on dialysis : a randomized controlled study. *Ther Apher Dial* 15 : 431-440, 2011
- 24) Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GFM : Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 305 : 1119-1127, 2011
- 25) Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, Wang TJ, D'Agostino RB, Gaziano JM, Vasani RS : Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 167 : 879-885, 2007
- 26) O'Seaghdha CM, Hwang S-J, Muntner P, Melamed ML, Fox CS : Serum phosphorus predicts incident chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 26 : 2885-2890, 2011
- 27) 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版 : 日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会編集, メディカルレビュー社, 大阪, 2010
- 28) Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Moen MF, Seliger SL, Weir MR, Fink JC : The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 169 : 1156-1162, 2009
- 29) Miao Y, Dobre D, Lambers Heerspink HJ, Brenner BM, Cooper ME, Parving H-H, Shahinfar S, Grobbee D, de Zeeuw D : Increased serum potassium affects renal outcomes : a post hoc analysis of the reduction of endpoints in NIDDM with angiotensin II antagonist Losartan (RENAAL) trial. *Diabetologia* 54 : 44-50, 2011
- 30) Akizawa T, Asano Y, Morita S, Wakita T, Onishi Y, Fukuhara S, Gejyo F, Matsuo S, Yorioka N, Kurokawa K : CAP-KD study group : Effect of a carbonaceous oral adsorbent on the progression of CKD : a multicenter, randomized, controlled trial. *Am J Kidney Dis* 54 : 459-467, 2009
- 31) Lameire N, Adam A, Becker CR, Davidson C, McCullough PA, Stacul F, Tumlin J : CIN consensus working panel. : Baseline renal function screening. *Am J Cardiol* 98 (Suppl) : 21K-26K, 2006
- 32) Mueller C, Buerkle GB, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, Marsch S, Roskamm H : Prevention of contrast media-associated nephropathy. *Arch Intern Med* 162 : 329-336, 2002
- 33) Trivedi HS, Moore H, Nasr S, Aggawal K, Agrawal A, Goel P, Hewett J : A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Prac* 93 : C29-C34, 2003
- 34) CKDにおける薬物治療の注意 : CKD 診療ガイド2012, pp 94-99, 日本腎臓学会 (編), 東京医学社, 2012
- 35) Descamps-Latscha B, Herbelin A, Nguyen AT, Zingraff J, Chatenoud L : Immune system dysregulation in uremia. *Semin Nephrol* 14 : 253-260, 1994
- 36) Iseki K, Osawa A, Fukiyama K : Evidence for increased cancer deaths in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 22 : 308-313, 1993
- 37) Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Buccianti G, Lowenfels AB, Wolfe RA, Jones E, Disney AP, Briggs D, McCredie M, Boyle P : Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease : an international collaborative study. *Lancet* 354 : 93-99, 1999
- 38) Penn I, Starzl TE : Malignant tumors arising de novo in immunosuppressed organ transplant recipients. *Transplantation* 14 : 407-417, 1972

(H 26. 6. 18 受稿)