

第63回 名古屋市立大学医学会総会
特別講演 I

慢性腎臓病 (CKD : Chronic Kidney Disease) の
新しい分類基準と取組みについて

吉田 篤博

人工透析部

The new clinical practice guideline for chronic renal disease

Atsuhiko Yoshida

Division of Hemodialysis

はじめに

2002年に米国腎臓財団 (National Kidney Foundation ; NKF) で初めてCKD (Chronic Kidney Disease) という概念が提唱された。これは従来の原因疾患別に考えられていた腎疾患にとどまらず、より広い病態、症候を含む概念である。早期から腎機能障害に注目して、腎保護療法を早期から始めることで、末期腎不全に至る症例を減らしていくため、CKDという概念が提唱されたわけである (図1)。

本邦においても2006年ころよりこのCKDという概念が急速に受け入れられるようになったがこの背景には透析患者の急増がある。日本透析医学会の統計調査¹⁾によれば、本邦での透析患者数は毎年1万人弱の増加を認め、2011年末に30万人を越した。これは成人400名に一人の割合となっている。本邦の透析患者の特徴として、導入年齢が高く (67歳)、予後が良く (年

間死亡率10%)、さらに合併症が多いことが挙げられる。この増加する透析患者と医療費を削減するためにはその前段階であるCKDを正しく理解する必要性がでてきた。また、CKD症例は心血管イベントが多く合併することも知られるようになり、合併症対策にも重要であることが示唆されるようになった。

2009年に日本腎臓学会で“CKD診療ガイドライン2009”が作られたが、2012年に新たにその後のエビデンスを取り込んで“CKD診療ガイド2012”が作られた。

1. CKDの定義

CKDは以下のように定義される。

下記の1, 2のいずれか、又は両方が3カ月間以上持続する

1. 腎障害の存在が明らか
 - (1) 蛋白尿の存在、または
 - (2) 蛋白尿以外の異常として、病理・画像診断、検査 (検尿/血液)
2. 糸球体濾過量
(glomerular filtration rate : GFR)
<60 (mL/min/1.73m²)

図1に示したごとく、CKDにはGFR低下例 (60mL/min/1.73m²未満) とGFRが正常 (60

GFR (mL/min/1.73m ²)	CKD stage	尿蛋白 陰性	尿蛋白 陽性	対策
90以上	1			診断と治療の開始、合併症の治療
60~89	2			進行度の評価
30~59	3			評価と治療
15~29	4			透析・移植の準備
15未満	5			透析・移植療法への導入

図1. CKD Stageの旧分類

網掛け部がCKDに相当する。各ステージに合わせて治療方針を考える。

mL/min/1.73m²以上)であっても尿蛋白が陽性の症例が含まれる。また、GFR値で、Stage 1～5に分類され、透析症例は5D、腎移植症例は1～5Tと表記される。Stage 2では進行の予測を行い、Stage 3では腎不全の評価と治療を行うなどStageごとにその対応が異なっている。

1) GFR : glomerular filtration rate の評価

この中で、大切なキーワードとして、GFR、尿蛋白がある。

GFRを求めるには、糸球体から完全に濾過され、尿細管で全く再吸収・分泌されない物質があればよい。単位時間内に尿中に排泄された物質の総量を血中濃度で割ることで求めることが可能である。従来腎機能の評価に広く用いられているCreatinine clearance : Ccrは尿中、血中Creatinine : Crを用いて、GFRを求めるのであるが、尿細管からのCr分泌が少なからずあり、GFR < Ccrとなってしまう。特に腎機能が低下した症例ほどこの傾向が強くなってしまう。

GFRを求めるにはインスリンを用いたインスリンクリアランスがgold standardであるが、煩雑であり、一般臨床には向いていない。このため、GFRを推算するための計算式を日本腎臓学会が提唱した²⁾。この式は763症例に対して、インスリンクリアランス、Ccrなどを同時に測定してその結果から導かれている。すべての症例を平均的な体表面積1.73m² (大体170cm 63kg位の体格をイメージ)で補正して求めてあるので、各個人に当てはめる場合には体表面積補正に戻す必要がある。

$$\begin{aligned} & \text{推算 GFR (mL/min/1.73m}^2\text{)} \\ & = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} \\ & \text{女性係数} 0.739 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \text{各個人の推算 GFR (mL/min)} \\ & = \text{体表面積補正された推算 GFR} \\ & \quad (\text{mL/min/1.73m}^2\text{)} \times \text{個々の症例の} \\ & \quad \text{体表面積 (m}^2\text{)} / 1.73 \end{aligned}$$

注意事項としては、血清Cr上昇は腎臓からのクレアチニン排泄遅延による蓄積が必要なた

め、急性腎不全のように変化が速い場合、その変化に追いつけないのでこの推算GFRは使用できない。

特に敗血症を伴う急性腎不全では血清Crが実際の腎機能に比較して低く評価されている可能性がある。両腎摘群と、両腎摘後に敗血症を併発させた群との比較で、体液量、体重、ヘマトクリット値に差はないものの、敗血症合併群で血清Crが有意に低く、その原因としてクレアチニン産生量の低下が指摘されている³⁾。

2) Cystatin c : CysC の利用

血清Crを用いた推算式の問題点として

- ①クレアチニンの尿細管からの分泌を抑制するシメチジンなどの薬剤使用時は低く推算される。
- ②四肢欠損症例、筋疾患症例など筋肉量の著しい減少例では高く推算される。
などがある。

血清Crの問題点として、クレアチニン産生量が筋肉量に比例するため、上記のような注意事項があるのであるが、これを解決する方法として、最近、CysCが注目されるようになった。CysCはもともと体内の有核細胞が産生するCysteine protease inhibitorである。分子量13kDの塩基性蛋白で、他の体蛋白と複合体を形成しない、常に一定量が産生される、腎臓からのみ排泄される、筋肉量、炎症、腫瘍などの腎前性因子の影響を一切受けないなどの特徴を有している。

軽微な腎機能障害時から上昇を始め、血清Crより軽度腎機能障害者において感度が高いといわれていたが、測定の標準化が行われておらず、評価が困難であった。最近、標準化物質(ERM-DA471/IFCC)が採用され、標準化が終了したので実際に臨床の場で測定されるようになった。これを用いた推算GFR式も日本腎臓学会より提唱された⁴⁾。

$$\begin{aligned} & \text{男性 : } (104 \times \text{CysC}^{-1.019} \times 0.996^{\text{age}}) \\ & \quad - 8 \text{ (mL/min/1.73m}^2\text{)} \\ & \text{女性 : } (104 \times \text{CysC}^{-1.019} \times 0.996^{\text{age}} \times 0.929) \\ & \quad - 8 \text{ (mL/min/1.73m}^2\text{)} \end{aligned}$$

従来Crを利用した推算GFR法では体

重、肥満度と負の相関があったが、CysCを利用した推算GFR法では影響されないことが分かった。これにより、従来のCrによる推算GFRでは健常人が低めに評価され、筋肉量の少ないCKD症例で高く評価されるという問題が解決された。問題点としては、末期腎不全でも血中CysC濃度が5～6mg/Lで頭打ちになるため、CysCを用いた推算GFRでは低いGFRの評価が困難であるなどの問題点も指摘されている。推算式中の“-8”は腎外での代謝・排泄を想定した定数であるが、このため、血中CysC濃度が7mg/Lを超えると、推算GFRがマイナスになる可能性もある。

また、ステロイド使用で腎機能に関係なく、短期間のうちにCysC産生量が増加するため、シスタチンCを用いた推算GFRは低く見積もられてしまうので注意が必要である。

3) クレアチニンクリアランス (Ccr) との関係

日常臨床において従来まで良く利用されてきたCcrであるが、これとGFRとの関係も今回の診療ガイドでは記載されている⁴⁾。

$$\text{GFR (mL/min)} = 0.715 \times \text{Ccr (mL/min)}$$

尿細管からのクレアチニン排泄により、CcrはGFRに比べて約3割過大評価されていることがわかる。

2. CKDの位置づけ

まず第一に末期腎不全の予備軍であるという位置づけがされた。

従来、Stage 5になってから腎臓専門医に紹介される症例が多く、腎予後の改善に結びつかなかった。紹介されてそのまま透析導入といった症例を防ぐためにも、早期から腎疾患に対する対策を講じることの大切さを示している。Stage 2でといった腎機能低下を認めない時期においても、尿蛋白陽性例では腎疾患進行の予測を行い、Stage 3といった軽微な腎障害の時期から腎不全の評価と治療を行うこととなった。腎臓の働きとしては、単に尿素窒素、クレアチニンなどの老廃物排泄にとどまらず、酸塩基平衡、造血ホルモンであるエリスロポエチン

の産生、骨代謝に重要な働きをする活性型ビタミンDの産生などの働きも担っている。Stage 4の時期にはこれらの働きに問題が生じ始める。従来、腎不全の合併症としておこる代謝性アシドーシス、腎性貧血、腎性骨異常栄養症などは症状が顕性化してから治療が開始されてきた。近年、代謝性アシドーシスに対するアシドーシス補正で腎予後が改善するとの報告⁵⁾、腎性貧血が腎機能低下のリスクで⁶⁾、治療介入することで予後が改善するとの報告⁷⁾がされている。このことから考えると、すでにStage 4の段階から腎臓専門医による積極的な治療介入がその後の腎機能低下を予防することがわかる。

日本動脈硬化の縦断研究のデータベースより全国10の地域コホートから心脳血管疾患、CKDの既往のない40～89歳の男女 35153名のデータを統合して解析したところ、GFRが60～89 mL/min/1.73m²ですでに心脳血管疾患の発症リスク、死亡リスクが上昇していることが報告された⁸⁾。これらのことからCKDは、第二に心・脳・血管疾患の危険因子であるという位置づけがされた。

CKDの定義がされ、それによる推定患者数は1330万人と極めて多い疾患であることがわかった。成人の8人に1人がCKDと予想されることから、第三の位置づけとして、CKDはまれな疾患ではなく、日常診療の中で注意が必要であることが示された。

3. 新しいCKD重症度分類

1) 新しいCKD重症度分類

2009年から使用し始めたCKD分類の問題点として、①CKDと生活習慣病をわけていない、②Stage 3が30～59mL/min/m²と広く、ここに含まれる患者数がきわめて多い、③尿蛋白がStage 3以後では層別化されていない、などの問題点が取りざたされた。

尿蛋白については、同等のGFRであっても尿蛋白の有無により、末期腎不全発症率に大きな差異があるとの報告⁹⁾があり、以前から注目されてきた。

KDIGOの調査で心血管死はGFR 60mL/

min/1.73m²未満から有意に上昇, 45mL/min/1.73m²未満ではさらに上昇, 尿蛋白の増加とともにリスクが増大することや, 末期腎不全へのリスクはGFR 60mL/min/1.73m²未満から有意に上昇, 45mL/min/1.73m²未満ではさらに上昇, 尿蛋白陽性でリスクが急上昇することが報告された¹⁰⁾.

これらの結果から, Stage 3を45mL/min/1.73m²を基準に分ける必要があることや, 尿蛋白の存在がリスクを増大させているので層別化が必要であること, 原疾患によりリスクが異なるので原疾患を記載することが必要とされた.

これらのことを盛り込まれた新しいCKD重症度分類が提唱された(図2). CKDの重症度を原因(Cause; C), 腎機能(GFR; G), 蛋白尿(albuminuria; A)によるCGA分類で評価することになった. 原因疾患では, 糖尿病, 高血圧, 腎炎, 多発性嚢胞腎, 腎移植後とその他を明記する. また, Stage 3を3a(45~59mL/min/1.73m²), 3b(30~44mL/min/1.73m²)の2つに分割, 尿蛋白量(尿アルブミン量)でA1(正常), A2(微量アルブミン尿・軽度蛋白尿), A3(顕性アルブミン尿・高度蛋白尿)に分けた¹¹⁾. 蛋白尿は, 糖尿病とそれ以外でアルブミン尿と尿蛋白を分けている. こ

		A1	A2	A3
糖尿病	尿albumin(mg/日 or mg/gCr)	30未満	30~299	300以上
腎炎・高血圧・PCKD・移植腎・不明・その他	尿蛋白(g/日 or g/gCr)	0.15未満	0.15~0.49	0.50以上
eGFR(mL/min/m ²)	Stage			
≥90	1	Risk:小	軽度	中等度
60~89	2	小	軽度	中等度
45~59	3a	軽度	中等度	高度
30~44	3b	中等度	高度	高度
15~29	4	高度	高度	高度
<15	5	高度	高度	高度

図2. 新しいCKD重症度分類

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分(CG分類)で評価する.

死亡, 末期腎不全, 心血管死亡発症のリスクを最もリスクの低いG1A1, G2A1を基準に, リスクを評価する. ステージが上昇するほどリスクは上昇する.

これは日常診療において, 尿中アルブミン尿測定が糖尿病性腎症にしか保険で認められていないといった医療保険上の配慮からである.

従来の分類は直線的であったが, 今回の重症度分類はリスクを層別解析するため平面的になった. 複雑になったように思うが, 次のような二次方程式と考えてはどうだろうか?

$$y(\text{腎機能}) = -a(\text{尿蛋白})x(\text{時間経過}) + b(\text{今の腎機能})$$

(図3)

このように表せば, 現在の腎機能だけでなく, 尿蛋白(尿中アルブミン)がリスクであることがわかりやすい. 尿蛋白を減らせば進行を遅らせられるし, 尿蛋白が多い症例ほど油断できないのである. 現在の種々の治療介入においても, b値を上げることはなかなか困難であり, a値をいかに小さくするのが重要であることがわかる. 治療効果の判定として, 尿蛋白も広く利用されている.

2) g・クレアチニンの考え方

新しい重症度分類でも尿蛋白定量が求められる. 試験紙法では濃度を見ているだけで尿の濃縮程度により評価が分かれてしまう. 24時間蓄尿で評価することが望ましいが, 日常臨床において頻回に蓄尿を行うことは困難である.

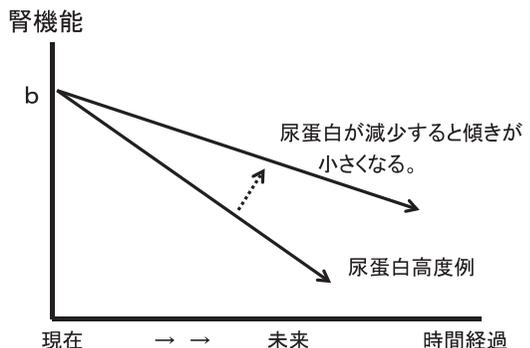


図3. GFRと尿蛋白の関係

$$y(\text{腎機能}) = -ax(\text{時間経過}) + b(\text{今の腎機能})$$

-a=尿蛋白 多いほど傾きが急
b=今のeGFR

尿蛋白高度な症例は腎機能低下の進行が速いこと, 尿蛋白を減らすことが進行を遅らせられることを示している.

一日で排泄される量が一定している物質を利用すれば、その濃度から尿の希釈・濃縮が推測できる。クレアチンは筋肉内クレアチンの代謝産物で、筋肉量に比例して一定量が産生され、腎臓からのみ排泄される。成人男性で大体1日1gが排泄されるので、種々の物質の1日排泄量を見るのに利用できる。24時間蓄尿ができない場合、測定したい物質と同時に尿中Cr濃度を測定することで1日量が推定可能となる。

例えば、随時尿で尿蛋白30mg/dL、尿中Cr 50mg/dLの場合、 $30 \div 50 \times 1000$ から600mg/gCrを求めることができる。これはCr 50mg/dLから尿量は20dL/day(2L/day)と推定し、尿蛋白30mg/dL \times 20dL/day = 600mg/dayと考えていることになる。

同一の人なら1日Cr排泄量に大きな変化はないはずなので、gCr当たりで評価すれば日常診療にも十分使用できる。一度蓄尿がしてあればその人の1日Cr排泄量が分かっているのでその後はg・Crでもある程度推測も可能となる。

今回の新しいCKD重症度分類でもこのgCrが利用されている。

4. 愛知腎臓財団 慢性腎臓病 (CKD) 対策協議会

慢性腎臓病 (CKD) はメタボリック症候群に次ぐ第二の国民病として健康保持にとって重大な脅威となっているにも関わらず、社会的な認知度は低く、医療者の中でもその重要性が十分に認識されているとは言えない。CKDを社会に広く啓発し、その対策が国民的な規模で推進されるよう働きかけることを目的に、2006年に日本慢性腎臓病対策協議会が設立され、愛知県でも全国に先駆けて、CKD対策推進のため、腎不全の抑制及び腎臓に関連する生活習慣病の予防を図り、もって県民の健康福祉の増進に寄与することを目的として、愛知県CKD対策協議会が2008年に設置された。現在、CKD啓発活動(広報、アンケート、CKD診療ガイドの普及・活用、市民公開講座の開設など)を行う

と同時にCKDに関する疫学調査(有病率・患者数の推計、腎不全に進行する危険因子の解明、心血管疾患発生の有無などCKDの実態把握)を行っている。

1) 世界腎臓デー (World kidney day : WKD) への取り組み

腎臓病の早期発見と治療の重要性を啓発するために2006年に制定された国際的な記念日で、全世界で慢性腎臓病を一緒に考えるために毎年3月第2木曜日を制定した。これに合わせて、日本でもいろいろなイベントが催されるようになった。愛知県でも愛知腎臓財団 CKD対策協議会が中心となって、毎年、世界腎臓デーの前の土曜日に中区のSMBCパーク栄において毎年講演会を開催や、パレードを行っている(図4)。SMBCパーク栄では、腎臓専門医師によるCKDについてのミニレクチャー、薬剤師による検尿用紙配布、保健師による血圧測定、栄養士による塩分摂取量チェックなどを行い、CKDの普及啓発、早期発見に努めている。

5. CKDの治療

前述したように、CKDの位置づけとしては、末期腎不全への予備軍であることと、心・脳血管イベントの重大なリスク要因であることが挙げられる。このため、CKD治療の第1の目的は、QOLを著しく損なう末期腎不全への進展を阻止するまたは遅らせることにある。

このため、Stage3の段階から評価を行い、



図4. 世界腎臓デーでのパレード
愛知県CKD対策協議会のキャッチフレーズ
“あなたの腎臓、だいじょうぶ?”を持つてのパレードの様子である。

Stage 4 の段階では有効な治療を積極的に行うことが重要である。

CKD を起こす基礎疾患は多岐にわたるため、まずはその基礎疾患に対する根本治療を徹底的に行うことが重要である。次に common pathway といわれるどの疾患にも共通の増悪因子の管理が重要となる。第一に挙げられるのが、生活習慣の見直しであり、禁煙、減塩、肥満の改善)がその目標である。第二に血圧の十分な管理である。日本高血圧学会の診療ガイドライン (JSH2009) においても、CKD 症例は診察室血圧で130/80mmHg 未満、家庭血圧で125/75mmHg と最も低い目標値が設定されている。そのほか、非ステロイド系解熱鎮痛薬の使用、脱水、造影剤使用は腎機能低下のリスクであることを理解し、これらに注意を払うことも重要である。

CKD 治療の第2の目的は、心・脳血管イベントの新規発症を抑制または進展を阻止することである。これらはCKDの治療と共通する点が多い。なぜ、CKDに心・脳血管イベントが多いかについては、①高血圧が高率に合併する、②腎性貧血の存在、③Ca/Pi代謝異常の存在、④酸化ストレスの増加 (AGEs, ROSの蓄積)などが挙げられている。最近、strain vessel説が注目されている¹²⁾。これは、脳、心、腎など生命維持に重要な役割を担っている臓器では大血管から直接分枝をだすことで、低血圧時にも十分な血流を維持できるようになっているという特殊な構造になっている。本来、塩分不足、外傷など血圧低下を起こす事態に耐えるために、血圧低下に対して、どのように対応するかを進化させてきた生命にとって、高血圧は想定外のできごとであり、高血圧がこれらの臓器に加わると自動血圧調整機能が破綻されやすい。このため、一つの臓器障害を見つけた時点では他の臓器にも同様の障害が起きていることが推測される。尿蛋白は我々が最も見つけやすいサロゲートマーカーといえる。

ま と め

CKD は比較的頻度の高い疾患であり、第二

の国民病である。また、単に末期腎不全の予備軍だけでなく、心・脳血管疾患の危険因子であり、お互いに密接に関連している。このため、早期に発見し、積極的に治療介入することで、より高いQOLを維持することが可能である。

引用文献

- 1) わが国の慢性透析療法の現況 2011年12月31日現在 日本透析医学会編集
- 2) Matsuo O, Imai M, Horio M, et al.: Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am. J. Kidney Dis.* **53**: 982-992, 2009.
- 3) Doi K, Yuen PS, Eisner C, et al.: Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **20**: 1217-1221, 2009.
- 4) CKD 診療ガイド2012 日本腎臓学会編 p19, 2012
- 5) de Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, et al.: Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J. Am. Soc. Nephrol.* **20**: 2075-2084, 2009.
- 6) Levin A, Djurdijev O, Duncan J, et al.: Haemoglobin at time of referral prior to dialysis predicts survival: an association of haemoglobin with long-term outcomes. *Nephrol. Dial. Transplant.* **21**: 370-377, 2006.
- 7) Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, et al.: Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int.* **66**: 1131-1138, 2004.
- 8) Ninomiya T, Kiyohara Y, Tokuda Y, et al.: Impact of kidney disease and blood pressure on the development of cardiovascular disease: an overview from the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. *Circulation* **118**: 2694-2701, 2008.
- 9) Iseki K, Kinjo K, Iseki C, et al.: Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in

- Okinawa, Japan. *Am. J. Kidney Dis.* **44**: 806-814, 2004.
- 10) 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.* **80**: 17-28, 2011.
 - 11) CKD 診療ガイド2012 日本腎臓学会編 p3, 2012
 - 12) ItoS, NagasawaT, Abe M, et al.: Strain vessel hypothesis: a viewpoint for linkage of albuminuria and cerebro-cardiovascular risk. *Hypertens. Res.* **32**: 115-121, 2009.

