

3

CKD と栄養

CQ 1

CKD の進展を抑制するために、たんぱく質制限は推奨されるか？

推奨グレード B 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て、たんぱく質制限を指導することを推奨する。

背景・目的

従来から慢性腎不全に対する腎保護効果を期待して、たんぱく質制限が広く行われてきた。1990年代までは他に有効な治療がなく、尿毒素や酸、リンの負荷が軽減され、糸球体内圧の低下が期待されるたんぱく質制限は、透析導入の延長や骨・ミネラル代謝異常の軽減が可能な唯一の介入手段であった。その後、CKDにおけるRA系阻害薬や重曹、リン吸着薬などの有効性が明らかになり広く臨床応用されるようになったが、各国のガイドライン(表)でも推奨されているように、たんぱく質制限の重要性は変わっていない。各ガイドラインが推奨する制限の程度はさまざまであるが、その一方で、低栄養への懸念から、原疾患にかかわらず一定のたんぱく質を確保すべきであるという見解も少なくない。そこで本章では、たんぱく質の必要量と評価方法を踏まえて、たんぱく質制限がCKDの予後に与える影響に関して、腎機能予後と生命予後の両面から解説する。

解説

1. たんぱく質の必要量と摂取量の評価方法

2007年のWHO/FAO/UNUによる“Protein and Amino Acid Requirements in Human Nutrition”では、健康な成人に対する窒素出納試験から、エネルギー平衡状態における良質たんぱく質の平均必要量

は0.66 g/kg・実体重/日と推定されている^{a)}。つまり、このたんぱく質摂取量では、約半数では必要以上の摂取となり、約半数では不足する。この実体重当たりのたんぱく質必要量は個人差が極めて大きい。健康者では相当高い摂取量までは有害事象が明らかとなっていないことから、成人の97.5%がたんぱく質不足とならないと推定される0.83 g/kg・実体重/日が推奨量(the safe level)として呈示されている。「日本人の食事摂取基準」(2010年版)では、日本の日常食におけるたんぱく質の消化吸収率を90%として、平均必要量は0.72 g/kg・実体重/日、推奨量は0.90 g/kg・実体重/日となっている^{b)}。

進行したCKDでは、尿毒症を含めた代謝異常の軽減や腎保護効果を期待して、そのリスクとベネフィットを考慮しながら、この数値を超えたたんぱく質制限を指導する機会が多い。このため、指導後はたんぱく質およびエネルギーの摂取量に関してアドヒアランスを慎重に確認し、血液検査や身体測定などによって栄養状態を経時的に評価することが必要である。実際のたんぱく質摂取量の評価にあたっては、たんぱく質制限時の食事記録では過少申告されることが多く、蓄尿を行い以下のMaroniの式から推算する¹⁾。

1日のたんぱく質摂取量(g/日) = [1日尿中尿素窒素排泄量(g) + 0.031(g/kg) × 体重(kg)] × 6.25

*高度蛋白尿(もしくはネフローゼ症候群)の患者では、上式に1日尿蛋白排泄量を加味する考えもある。

表 各国のたんぱく質制限に関するガイドラインの概要

ガイドライン	セクション	出版年	推奨量
K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations	Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease ^{g)}	2004	ステージ 1~2 : 1.4 g/kg ^{*1} /日 ステージ 3~4 : 0.6~0.8 g/kg ^{*1} /日
	Diabetes and Chronic Kidney Disease ^{d)}	2007	ステージ 1~4 : 0.8 g/kg ^{*2} /日
Academy of Nutrition and Dietetics/Evidence Analysis Library	Chronic Kidney Disease Evidence-Based Nutrition Practice Guideline ^{e)}	2011	eGFR<50 mL/分/1.73 m ² : 0.6~0.8 g/kg ^{*3} /日 糖尿病性腎症 : 0.8~0.9 g/kg ^{*3} /日
The Canadian Society of Nephrology Guidelines	The management of chronic kidney disease ^{f)}	2008	0.8~1.0 g/kg ^{*2} /日 0.7 g/kg ^{*2} /日未満は要注意
The Caring for Australians with Renal Impairment Guidelines	Nutrition and Growth in Kidney Disease ^{b)}	2005	0.75 g/kg・理想体重 ^{*4} /日以上を確保
	Prevention of Progression of Kidney Disease ^{h)}	2006	0.75~1.0 g/kg・理想体重 ^{*4} /日 0.6 g/kg・理想体重 ^{*4} /日以下にはしない
	Type 2 Diabetes : Kidney Disease ⁱ⁾	2010	推奨なし
The Fifth Edition of the UK Renal Association Clinical Practice Guidelines	Detection, Monitoring and Care of Patients with CKD ^{j)}	2011	推奨なし
	Nutrition in CKD ^{k)}	2010	ステージ 4~5 : 0.75 g/kg・理想体重 ^{*5} /日以上を確保

※ 1 : 浮腫のない状態の体重(BW_{ef})が基準体重の 95%~115%では BW_{ef} を用いて計算し、それ以外の場合は以下の式を用いる。

調整 BW_{ef}=BW_{ef}+ [(基準体重-BW_{ef})×0.25] (基準体重 : 1976 年~1980 年の米国民健康栄養調査における年齢・性・体格別の体重の中央値)

※ 2 : 用いるべき体重指標に関する記載なし。

※ 3 : 実側体重、短期的・長期的な過去の体重変化、食事指導後の体重変化、浮腫や腹水、多発嚢胞の容積などを考慮して、個々に目標体重を決定。

※ 4 : 男性は 50+0.9×(身長 [cm]-152)kg、女性は 45.5+0.9×(身長 [cm]-152)kg として計算する。体格が大きければ 10%増、小さければ 10%減。

※ 5 : BMI 20.0~25 kg/m²では実側体重、BMI<20 では BMI 20、BMI>25 では BMI 25 の体重として計算する。

ただし、この式は窒素出納が平衡状態であることを前提にしているため、たんぱく質不足やエネルギー不足、ステロイド療法、熱傷などによって体蛋白質の異化が亢進している場合には、実際の摂取量を過大評価することに注意が必要である。

2. たんぱく質制限の効果

たんぱく質制限は、腎代替療法が必要となるまでの時間を延長するが、腎機能の低下速度を抑制する効果には乏しい。

Pan らのメタ解析が示しているように、たんぱく質制限は尿蛋白の程度にかかわらず、糖尿病性腎症の尿蛋白、尿中アルブミンを減少させる¹⁾。一方で、非糖尿病性腎症に対して長期間行われた RCT では、減少したものと²⁾減少していないものがあり^{3~7)}、結果の一致をみていない。

末期腎不全をアウトカムとした場合は、主に全死亡との複合エンドポイントを用いて検討されている。非糖尿病性腎症では Fouque らや Pedrini らによるメタ解析が^{8,9)}、糖尿病性腎症では Hansen らによる 1 型糖尿病を対象とした RCT が 1 件報告され

ており¹⁰⁾、いずれもたんぱく質制限は末期腎不全ないし死亡の複合エンドポイントの相対リスクを大きく減じることが示された。

一方、腎機能低下速度をアウトカムとした場合、たんぱく質制限の効果は明らかではない。Kasiske らは RCT のメタ解析を行い、たんぱく質制限による GFR 低下速度抑制効果は年間 0.53(95%CI : 0.08-0.98)mL/分と少なく、より効果的な治療が必要であると報告した¹¹⁾。さらに回帰分析の結果として、非糖尿病性 CKD では糖尿病性腎症より GFR 低下速度を抑制する効果が低いことが示唆された。出版バイアスを疑わせる強い small study effect^{注)}も認められており、この導出された結果もたんぱく質制限の効果を通大評価していると考えられる。その後、対象を糖尿病性腎症に限定して、いくつかの RCT を追加した Pan らのメタ解析や Robertson らのシステマティックレビューが報告されているが、いずれもたんぱく質制限による腎機能低下速度の抑制効果は認められていない^{1,12)}。2009 年に日本の Koya らが報告した 2 型糖尿病の糖尿病性腎症を対象とした RCT では、通常たんぱく質摂取群(1.2g/注)症例数の少ない研究ほど、高い有効性が示されていること

kg・標準体重/日)とたんぱく質制限食群(0.8g/kg・標準体重/日)の間で推定される実際のたんぱく質摂取量が同程度となったが、実際のたんぱく質摂取量と糸球体濾過量変化量との相関を検討した二次解析においてもたんぱく質制限の有効性は示されなかった¹³⁾。たんぱく質制限は尿毒素の蓄積を軽減し、ミネラル代謝異常や代謝性アシドーシスも改善することから^{5,14~18)}、腎機能の低下自体を抑制する効果が乏しくても、一定期間は腎代替療法の導入を遅らせることが可能であると考えられる^{8,11)}。

さまざまなRCTから、推定される実際のたんぱく質摂取量を考慮したper-protocol解析や事後の回帰分析からは、より厳格なたんぱく質制限ほど腎保護効果が高いという結果が示されている^{19~22)}。しかし、このような手法では、たんぱく質不足やエネルギー不足によって体蛋白の異化が亢進している症例では、Maroni式が実際のたんぱく質摂取量を過大評価することが問題となる。さらに『たんぱく質制限を受けた患者のうち、問題なく腎機能が安定した患者がたんぱく質制限を有効と考えて継続しやすい』といった生存バイアスなどを生じることが考えられ、たんぱく質制限の効果を過大評価しやすい。一方、食事指導に対する遵守率を高めたRCTとしては、2009年のCianciarusoらの報告がある⁷⁾。彼らはステージG4~5のCKD患者485例(2型糖尿病:12%)をランダムに厳格なたんぱく質制限群(LPD, 0.55 g/kg・理想体重[BMI 23]/日)と通常なたんぱく質制限群(MPD, 0.8 g/kg・理想体重/日)に振り分け、4年間にわたり観察した。全観察期間を通して推定される実際の平均たんぱく質摂取量は、前者で0.73 g/kg・理想体重/日、後者で0.9 g/kg・理想体重/日と有意な差を認め、MPD群では高血圧や代謝異常などの合併症の管理により多くの投薬が必要であった¹⁶⁾。一方で、GFR低下速度には全く差がなく(LPD群 0.19 ± 0.48 mL/分/1.73 m² vs. MPD群 0.18 ± 0.46 mL/分/1.73 m²)、末期腎不全や死亡、ないしそれらの複合アウトカムのいずれに対しても有効性は認められなかった(ハザード比0.95~1.12)⁷⁾。これは、たんぱく質制限の程度が腎機能アウトカムに与える影響を検討した過去最大規模の研究であり、かつRA系阻害薬やリン吸着薬、重曹などによる現

在の標準的治療のもとで行われていることが特徴である。糖尿病性腎症に対して行われたHansenらのRCTにおいても、透析導入遅延効果を示したたんぱく質制限(0.6 g/kg/日)群の実際の推定摂取量は0.9 g/kg/日であった。

多発性嚢胞腎(PKD)に関しては、MDRD研究のサブ解析が最大のものとなる²²⁾。MDRD研究には200例のPKD患者が含まれており、このサブグループでGFRの低下速度に対するたんぱく質制限の効果を検討したところ、GFR 25~55 mL/分/1.73 m²では有意な効果は認められなかったが、GFR 13~24 mL/分/1.73 m²では年間GFR低下速度が抑制される傾向にあった[サプリメント併用の厳格なたんぱく質制限食群 4.0 ± 0.3 mL/分/1.73 m² vs. 通常なたんぱく質制限食群 4.9 ± 0.4 mL/分/1.73 m² (p=0.06)]。しかしながら2006年の試験終了後の長期追跡結果においてもPKDのサブグループでは有効性が示されなかったことから、現時点ではPKDに対してたんぱく質制限を推奨する明確な根拠はない。

ネフローゼ症候群に対するたんぱく質制限は、低栄養が懸念されることから、これを対象として行われたRCTは極めて少なく、少人数で短期間の研究となっている²⁾。ネフローゼ症候群を含めた高度尿蛋白を呈する症例にサプリメント併用の厳格なたんぱく質制限食を指導し、著明な尿蛋白の低下やアルブミンの上昇を報告した研究もあるが、いずれもコントロールのない記述研究やケースシリーズである^{23~25)}。現時点では、有効性と長期的な安全性の両面において、ネフローゼ症候群に対してたんぱく質制限を推奨する根拠には乏しい。

3. 厳格なたんぱく質制限について

厳格なたんぱく質制限は有効であるが、さまざまなリスクが高まる可能性が否定できないため、リスクとベネフィットを慎重に考慮する必要がある。

先述のFouqueらによるメタ解析では、Kasiskeらのメタ解析と同様に強い“small study effect”が認められるものの、厳格なたんぱく質制限(0.6 g/kg/日未満)のほうが末期腎不全の相対リスクを減少する

効果が高いことが示唆されている⁸⁾。海外からは、ケト酸サプリメントを併用した厳格なたんぱく質制限によって、透析導入の延長や腎機能低下速度の抑制ができたとする少数例のRCTも報告されている^{5,18,26)}。

その一方で、たんぱく質という重要な栄養素を制限することの安全性に対しても、十分な配慮が必要である。この問題に関しては、各種の栄養スコア、体重、アルブミン、プレアルブミン、トランスフェリンやコレステロールなどを用いて、いくつかの指標では悪化が示唆されるものの、多くの研究で安全に施行可能であるという結論が出されてきた。しかし、2009年に報告されたMDRD研究Study Bの長期追跡結果では、厳格なたんぱく質制限による生命予後悪化の可能性も示されている²⁷⁾。この研究は、GFR 13~24 mL/分/1.73 m²のCKD患者255例(2型糖尿病:3%)を対象として、アミノ酸・ケト酸サプリメントを併用した厳格なたんぱく質制限食(0.28 g/kg・基準体重/日, SVLPD)群と通常なたんぱく質制限食(0.58 g/kg・基準体重/日, LPD)群へランダムに振り分け、中央値2.2年間にわたり観察したRCTである²⁸⁾。試験期間中、実際の推定たんぱく質摂取量も両群間には有意な差が認められた(SVLPD群0.48 g/kg・基準体重/日 vs. LPD群0.73 g/kg・基準体重/日)。各種栄養指標に関しては、試験終了時にSVLPD群で24時間尿中Cr排泄量が有意に少なかったが、それ以外の指標に有意な差は認められなかった^{m)}。試験終了9カ月後には両群のたんぱく質摂取量が同程度となり(約0.7 g/kg・基準体重/日)、尿中Cr排泄量にも有意差を認めなくなっていた。ところが、この試験期間中に行われた介入の長期的な影響を検討するため、試験終了後7年が経過した時点で生存解析を行ったところ、SVLPD群は、末期腎不全を単独のアウトカムにした場合は有意にリスクが低下せず(ハザード比0.83, 95%CI: 0.62-1.12)、逆に死亡をアウトカムにした場合は有意なリスクの上昇がみられた(ハザード比1.92, 95%CI: 1.15-3.20)。さらにこの長期追跡結果報告では、複合エンドポイント(末期腎不全または死亡)をアウトカムにした場合のハザード比は0.89(95%CI: 0.67-1.18)となり、このような解析では透

析導入後の死亡リスクが看過されることも示された。

なお、この報告では、両群ともに摂取エネルギーが十分に摂取できていなかったことも示されている(22 kcal/kg・基準体重/日)。エネルギー摂取量とたんぱく質必要量の間には密接な関連があり^{a)}、0.6 g/kg・実体重/日以下のたんぱく質制限を行う場合は、35~40 kcal/kg・実体重/日以上エネルギーを摂取しなければ負の窒素バランス(異化亢進)となることが示されている^{n~p)}。MDRD研究のStudy Bではたんぱく質摂取量に比してエネルギー摂取量が不足していたことから、より厳格なたんぱく質制限による死亡リスクが顕在化した可能性がある。

現時点で7年以上の長期にわたりCKD患者をフォローアップしたたんぱく質制限のRCTは、MDRD研究のみである。ケト酸サプリメントを併用した厳格なたんぱく質制限食を長期間施行できている症例が数多く存在していることも報告されているが^{29,30)}、適切なコントロールのないケースシリーズや明らかに補正が不十分な観察研究であり、実際のたんぱく質やカロリーの摂取量も不明である。また、このサプリメントは、窒素を含まないアミノ酸代謝物であるケト酸を主体としたものであるが、日本では発売されていない。

日本からは、サプリメントを使用せず、低たんぱく質特殊食品を積極的に使用した0.5 g/kg・標準体重/日以下の厳格なたんぱく質制限によって、CKDステージG5における腎機能が安定したという報告がある^{31,32)}。これらは、生存バイアスが否定できない後ろ向き生存コホート研究であること、RA系阻害薬やリン吸着薬、重曹などが投与されていた症例は対象から除外されていること、0.55 g/kg・標準体重/日以上なたんぱく質摂取群では代謝性アシドーシスが顕在化していること、透析導入後も含めた長期予後の報告がないことなどが特徴である。エビデンスに基づいた標準的治療と比較して、現時点ではリスクとベネフィットを判断する材料に乏しく、特別な治療と考えられる。このため、特殊食品の使用経験が豊富な腎臓専門医と管理栄養士による継続的な患者指導のための整備された診療システムが不可欠であり、それを持つ専門の医療機関で実施される必要がある。今後の課題として、良質な前向き研究

による有効性と安全性の検証が必要である。

4. 推奨されるたんぱく質制限量

標準的治療としてのたんぱく質制限は、0.6~0.8 g/kg・標準体重/日で指導することを推奨する。軽度の腎機能障害では、0.8~1.0 g/kg・標準体重/日から指導を開始してもよい。

透析導入後を含めた生命予後に及ぼす影響を検討したRCTとしては、MDRD研究以外で唯一、前出のCianciarusoらによる報告があげられる⁷⁾。4年間の観察の結果、0.55 g/kg・理想体重(BMI 23)/日のLPD群(実際の平均推定摂取量: 0.73 g/kg・理想体重/日)と0.80 g/kg・理想体重/日のMPD群(実際の平均推定摂取量: 0.90 g/kg・理想体重/日)では、生命予後に有意な差を認めなかった(ハザード比0.95, 95%CI: 0.68-1.34)。MDRD研究のStudy BでLPD群がSVLPD群より生命予後が良好であったことも考慮すると、標準的治療としてのたんぱく質制限の指導量は0.6~0.8 g/kg・標準体重/日と考えられる。実際の患者指導にあたっては、これまでの報告の多くで、この範囲の指導量における実際の推定摂取量は0.75~0.90 g/kg・標準体重/日となっていることを参考に評価する。ただし、たんぱく質摂取量が多いと、代謝異常の管理のために平均1錠/日程度多くの薬剤が必要となる¹⁶⁾。一方で、より少ないたんぱく質摂取量では、体たんぱく質の異化を抑制するために十分なエネルギー摂取量を確保することが必要である^{a)}。有効性を示した研究はないが、軽度の腎機能障害で0.8~1.0 g/kg・標準体重/日から指導を開始するなど、ステージに応じた段階的な制限も妥当であると考えられる。

日本における問題としては、BMI 22という単一の値で規定される独自の標準体重に基づいたCKDの栄養指導が、窒素平衡や腎機能予後、生命予後の観点から本当に妥当なものか、これまで科学的に十分検証されていない。MDRD研究で示されたように、既存の栄養指標でたんぱく質制限に関連する長期リスクを判定可能かどうかとも不明であり^{m)}、安全面に配慮した指導が望ましい。

5. たんぱく質制限の適応

たんぱく質制限の適応は、主にステージG3bより進行したCKDであるが、画一的な制限は不適切であり、個々の症例に応じた検討が必要である。

これまでに行われたRCTのほとんどは、対象の平均年齢が50~55歳で、主に顕性蛋白尿を呈しているCKDステージG3b~5であること、つまり末期腎不全のリスクが高い集団に対して行われている。日本のCKDステージG3aに多くみられるような蛋白尿の少ない高齢者は末期腎不全に至るリスクが低く^{q-s)}、腎機能低下速度自体の抑制効果は明らかでないことから、たんぱく質制限をそのような対象に行う意義は乏しい。また、現時点では早期CKDにおける有効性は不明である。個々の症例に対する適応や制限のレベルは、事前に予想される末期腎不全に至る可能性とたんぱく質制限の潜在的な危険性の両面を考慮して、リスクとベネフィットの観点から、実際の診療にあたる腎臓専門医が慎重に検討する必要がある。

6. アミノ酸スコアと消化吸収率

たんぱく質の質に関しては、個別の食品別ではなく、実際の食事すべてに含まれる総アミノ酸で評価すべきである^{a)}。日本の日常食では、国民健康・栄養調査の食品群別たんぱく質摂取量から算出されたアミノ酸スコアは十分に高いが^{s)}、たんぱく質制限食に関しては不明である。このため、たんぱく質制限の食事指導にあたっては、アミノ酸スコアや消化吸収率も考慮する。

■ 文献検索

検索はPubMed(MESHキーワード: diet, protein-restricted and kidney disease)で、2008年1月~2011年7月の期間で検索した。2008年以前の文献に関してはCKDガイドライン2009から引用した。

■ 参考にした二次資料

- a. WHO/FAO/UNU, Protein and amino acid requirements in human nutrition 2007.
- b. 厚生労働省, 日本人の食事摂取基準(2010年版), 2009.
- c. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative(K/DOQI). K/

- DOQI clinical practice guidelines on hypertension and anti-hypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43(5 Suppl 1) : S1-290.
- d. National Kidney Foundation. KDOQI™ Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 (Suppl 2) : S1-S180
- e. Academy of Nutrition and Dietetics Evidence Analysis Library. "Chronic Kidney Disease Evidence-Based Nutrition Practice Guideline" Accessed 23 June 2012, <http://www.adaevidencelibrary.com/topic.cfm?cat=3929>
- f. Levin A, Hemmelgarn B, Culeton B, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ* 2008 ; 179 (11) : 1154-62
- g. Voss D. Nutrition and Growth in Kidney Disease : Protein in pre-dialysis patients. *Nephrology(Carlton)*2005 ; 10(Suppl 5) : S181-S3
- h. Johnson D. Prevention of Progression of Kidney Disease : Dietary protein restriction. *Nephrology(Carlton)*2006 ; 11 (Suppl 1) : S2-S14
- i. Chadban S, Howell M, Twigg S, et al. Prevention and management of chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Nephrology(Carlton)*2010 ; 15(Suppl 1) : S162-S94
- j. MacGregor M, Taal M. Detection, "Monitoring and Care of Patients with CKD. The Fifth Edition of the Clinical Practice Guidelines 2011." Accessed 23 June 2012, <http://www.renal.org/Clinical/GuidelinesSection/Detection-Monitoring-and-Care-of-Patients-with-CKD.aspx>
- k. Wright M, Jones C. Nutrition in CKD. The Fifth Edition of the Clinical Practice Guidelines 2010. Accessed 23 June 2012, <http://www.renal.org/Clinical/GuidelinesSection/Nutrition-InCKD.aspx>
- l. Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE. A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1985 ; 27 : 58-65.
- m. Kopple JD, Levey AS, Greene T, et al. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997 ; 52(3) : 778-91.
- n. Inoue G, Fujita Y, Niiyama Y. Studies on protein requirements of young men fed egg protein and rice protein with excess and maintenance energy intakes. *J Nutr* 1973 ; 103 (12) : 1673-87.
- o. Kopple JD, Monteon FJ, Shaib JK. Effect of energy intake on nitrogen metabolism in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1986 ; 29(3) : 734-42.
- p. Torún B, Young VR, Rand WM. Protein-energy requirements of developing countries: evaluation of new data. United Nations University Tokyo, 1981.
- q. Imai E, Horio M, Watanabe T, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; 13 : 621-30.
- r. Menon V, Wang X, Sarnak MJ, et al. Long-term outcomes in nondiabetic chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 1310-5.
- s. Obi Y, Kimura T, Nagasawa Y, et al. Impact of age and overt proteinuria on outcomes of stage 3 to 5 chronic kidney disease in a referred cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 (9) : 1558-65.

参考文献

- Pan Y, et al. *Am J Clin Nutr* 2008 ; 88 : 660-6.(レベル 1)
- Gansevoort RT, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1995 ; 10 : 497-504.(レベル 3)
- Williams PS, et al. *Q J Med* 1991 ; 81 : 837-55.(レベル 2)
- D'Amico G, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1994 ; 9 : 1590-4.(レベル 2)
- Mircescu G, et al. *J Ren Nutr* 2007 ; 17 : 179-88.(レベル 2)
- Rosman JB, et al. *Kidney Int Suppl* 1989 ; 27 : S96-102.(レベル 2)
- Cianciaruso B, et al. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 1052-61.(レベル 2)
- Fouque D, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 : CD001892.(レベル 1)
- Pedrini MT, et al. *Ann Intern Med* 1996 ; 124 : 627-32.(レベル 1)
- Hansen HP, et al. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 220-8.(レベル 2)
- Kasiske BL, et al. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 31 : 954-61.(レベル 1)
- Robertson L, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 : CD002181.(レベル 1)
- Koya D, et al. *Diabetologia* 2009 ; 52 : 2037-45.(レベル 2)
- Feiten SF, et al. *Eur J Clin Nutr* 2005 ; 59 : 129-36.(レベル 2)
- Jungers P, et al. *Kidney Int* 1987 ; 22(Suppl) : S67-71.(レベル 2)
- Cianciaruso B, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 636-44.(レベル 2)
- Malvy D, et al. *J Am Coll Nutr* 1999 ; 18 : 481-6.(レベル 2)
- Di Iorio BR, et al. *Kidney Int* 2003 ; 64 : 1822-8.(レベル 2)
- Ihle BU, et al. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 1773-7.(レベル 2)
- Levey A S, et al. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 27 : 652-63.(レベル 4)
- Zeller K, et al. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 78-84.(レベル 2)
- Klahr S, et al. *J Am Soc Nephrol* 1995 ; 5 : 2037-47.(レベル 3)
- Walser M, et al. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 28 : 354-64.(レベル 5)
- Chauveau P, et al. *J Ren Nutr* 2007 ; 17 : 250-7.(レベル 5)
- Aparicio M, et al. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 708-16.(レベル 5)
- Brunori G, et al. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : 569-80.(レベル 2)
- Menon V, et al. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 53 : 208-17.(レベル 3)
- Klahr S, et al. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 877-84.(レベル 2)
- Coresh J, et al. *J Am Soc Nephrol* 1995 ; 6 : 1379-85.(レベル 5)
- Chauveau P, et al. *Am J Clin Nutr* 2009 ; 90 : 969-74.(レベル 5)
- Ideura T, et al. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : S31-4.(レベル 4)
- Ideura T, et al. *Contrib Nephrol* 2007 ; 155 : 40-9.(レベル 4)

CQ 2

食塩の摂取制限は、CKD の進行や CVD および死亡リスクを抑制するか？

推奨グレード B 尿蛋白と腎機能低下および末期腎不全、CVD と死亡のリスクを抑制するために、6 g/日未満の食塩の摂取制限を推奨する。

推奨グレード C2 死亡と末期腎不全のリスクを上昇させる可能性があるため、3 g/日未満の食塩の摂取制限は推奨しない。

背景・目的

食塩摂取量は高血圧および CVD の発症に深く関与する。高血圧は CKD の原因の一つで、CKD は CVD の危険因子でもある。はじめに、1)CKD で推奨される食塩摂取量を整理し、次いで、2)血圧、微量アルブミン尿と蛋白尿に対する効果、3)腎機能低下と末期腎不全に対する効果、4)CVD と死亡に対する効果、5)食塩摂取量の評価方法について解説する。

解説

1. CKD で推奨される食塩摂取量

CKD のステージ毎に食塩摂取量を詳細に検討した報告はないが、CKD で合併の多い高血圧の予防と治療、および CVD と末期腎不全の予防のために、Na 摂取量 100 mmol(食塩 5.8 g : 食塩 1 g = 17.1 mmol)/日、すなわち食塩で 6 g/日未満が適切と考えられる。日本高血圧学会の減塩委員会の提言として、正常血圧は高血圧の予防のために、糖尿病や CKD は CVD や末期腎不全の予防のために、この食塩制限量が推奨された^{a)}。参考として、一般住民が CVD などの発症を予防するための食塩摂取量として、WHO は 5 g/日未満、米国は 6 g/日未満(中高齢者、高血圧患者、アフリカ系米国人には 4 g/日未満)を推奨している^{b)}。ただし、この 6 g/日未満の達成は必ずしも容易ではないことから、ステージ G1~2 では、過剰摂取を避けることを優先した実施可能な摂取量として、“日本人の食事摂取基準 2010”の男性で 9 g/日、女性で 7.5 g/日が、当面の達成目標と

考えられる^{c)}。

食塩制限の安全性に関して、DASH-sodium 研究^{d)}などの RCT では有害事象の増加を認めていないが、これらは少人数を対象とした研究で観察期間も 3 カ月以下と短い。一方、後述するように 4 年以上観察された数千人から数万人規模のコホート研究からは、極端な食塩制限による死亡のリスクも示唆されている。特に 1 型糖尿病では、尿中 Na 排泄 50 mmol/日以下で死亡率が明らかに上昇し、尿中 Na 排泄が少ない症例ほど末期腎不全になる率が高い可能性がある¹⁾ことから、少なくとも現時点では 3 g/日未満にしないことが安全と考えられる。なお、この点のエビデンスは必ずしも十分ではないため、推奨グレードは C2 とした。実際には、各症例の年齢、性別、体格などを考慮して指導を行い、慎重に臨床経過を評価しながら摂取量を調整することが必要である。特に高齢者では、過剰な降圧や低ナトリウム血症に留意すべきである(第 20 章参照)。

2. 血圧、微量アルブミン尿と蛋白尿への効果

非糖尿病性 CKD では、食塩制限単独の尿蛋白減少効果は従来から知られている。最近でも Yu らは、摂取 Na 100 mmol(食塩 5.8 g)/日の単独制限を行い、7 日後に血圧と尿蛋白が減少することを報告した²⁾。Slagman らは、ACE 阻害薬服薬下に Na 制限食(50 mmol/日)か通常食(200 mmol/日)、プラセボかバルサルタンを割り付けて、6 週毎の効果を検討した。実際の平均摂取量は、Na 制限食では Na 106 mmol(食塩 6.2 g)/日、通常食では Na 184 mmol(食塩 10.8 g)/日で、Na 制限食は通常食と比較して、血圧と尿蛋白を低下させた³⁾。また、Vogt らは、Na 制

限食と通常食において、プラセボ、ロサルタンおよびロサルタン+利尿薬の各々6週間毎の効果を検討した。実際の平均摂取量は、Na制限食ではNa 92 mmol(食塩 5.4 g)/日で、通常食ではNa 196 mmol(食塩 11.5 g)/日であった。尿蛋白は、Na制限食単独で22%、ロサルタン単独で30%、ロサルタン+Na制限食で55%、ロサルタン+利尿薬で56%、ロサルタン+Na制限食+利尿薬で70%減少した。また、血圧の低下効果も同等であった⁴⁾。以上から、食塩制限は血圧および尿蛋白を低下させ、RA系阻害薬との併用で効果が増強し、その併用効果はRA系阻害薬と利尿薬のそれと同等と考えられる。2型糖尿病性腎症を対象としたHeerspinkらのRENAALとIDNTの1,177例の二次解析の結果からも、食塩制限はRA系阻害薬の効果を増大することが示唆されている⁵⁾。

微量アルブミン尿については、Verhaveらの一般住民を対象とした横断研究で、Na摂取量と尿中アルブミン排泄率の間には正の相関があり、その関係はBMIが大きいほど顕著であった⁶⁾。また、Vedovatoらは、2型糖尿病を対象として、Na 20 mmol(食塩 1.2 g)食からNa 250 mmol(食塩 14.6 g)食に変更したところ、7日間で血圧は上昇し、尿中アルブミン排泄率は増加した⁷⁾。さらにHeらは、軽症高血圧患者を対象として、約5 g/日の食塩制限の指導を行った後に、Na剤とプラセボによる6週間毎のクロスオーバー試験を行った。Na剤からプラセボへの変更で、血圧は低下し、尿中アルブミン/Cr比は低下した⁸⁾。以上から、さまざまな病態で、食塩制限により微量アルブミン尿も改善することが示された。

3. 腎機能低下と末期腎不全に対する効果

非糖尿病性CKDにおいて、Linらは、観察期間10年以上の前向きコホート研究で、eGFRが30%以上低下するリスクは、食塩摂取量4.3 g/日以下の群と比較して、5.8~13.9 g/日の群で高いことを報告した⁹⁾。またVegterらは、観察期間4.25年以上の前向きコホート研究で、92例(18.4%)が末期腎不全に進行し、その発生率は、尿中Na/Cr比が100未満で6.1/100例・年、100~200で7.9/100例・年、200以上で18.2/100例・年と報告した。各群の血圧値に差

はなく、100 mmol/gCr増加するたびに、末期腎不全への進行のリスク(ハザード比)が1.61 [CI: 1.15-2.24] に上昇した¹⁰⁾。以上より、食塩摂取量が増加すると、腎機能低下と末期腎不全へのリスクが増加することが示された。

4. CVDと死亡に対する効果

CKDにおける、食塩制限によるCVDや死亡への効果を検討した報告は少なく、一般住民やCVD既往のある高血圧および糖尿病の報告が参考になる。

Strazzulloらは、メタ解析により、食塩摂取量が多いことは、脳卒中とCVDのリスクが増加することを明らかにした¹¹⁾。一方、Stolarz-Skrzypekらは、一般住民において、尿中Na排泄量と血圧およびCVDによる死亡リスクとの関係を観察期間中央値7.9年で検討した。尿中Na 107 mmol(食塩 6.3 g)/日は、168 mmol(食塩 9.8 g)/日および260 mmol(食塩 15.2 g)/日と比較してCVD死亡が高いという反対の結果を報告した¹²⁾。ただし、40歳前後の白人が主体でイベント数が少ないことに注意が必要である。

高血圧において、O'Donnellらは、尿中Na排泄量とCVDイベントとの関連を観察期間中央値56カ月で検討した。尿中Na 4~6 g(食塩 10.2~15.2 g)/日を最低として、Na 3 g(食塩 7.6 g)/日以下およびNa 7 g(食塩 17.8 g)/日以上いずれでも、CVDリスクが増加するJカーブ現象を報告した¹³⁾。ただし、対象のCVDリスクが高いこと、Na摂取量を早朝尿からKawasaki式で算出していることに注意が必要である。一方、Taylorらは、正常血圧と高血圧でメタ解析を行ったところ、食塩制限の死亡およびCVDリスクに対する効果は明らかでないと報告した¹⁴⁾。ただし、これには心不全のRCTが1件含まれており、Heらはそれを除外して、正常血圧と高血圧の患者データを統合して検討したところ、食塩制限でCVDイベントは減少することを指摘した^{e)}。

糖尿病に関しては、Thomasらは、1型糖尿病において食塩制限と末期腎不全および死亡率との関係を観察期間中央値10年で検討した。217例(7.7%)が死亡したが、尿中Na排泄量が多い群だけでなく極端に少ない群でも死亡率が高くなるJ字型の曲線を示した。一方、末期腎不全に進行したのは126例(4.5%)

で、尿中 Na 排泄量が少ない症例ほど末期腎不全になる率の高いことが示唆された¹⁾。また、Ekinçiらは、2型糖尿病において同様に観察期間中央値9.9年で検討を行った。175例が死亡し、75例はCVDによるもので、尿中 Na が100 mmol 上昇すると、総死亡率が28%減少した¹⁵⁾。すなわち、尿中 Na 排泄量が少ないほど、死亡率およびCVD発症率が高いことを示したが、食塩摂取量の少ない症例ほど、腎機能の低下や他の合併症の多いことや、低栄養状態などを反映している可能性はある。

以上から、対象とする患者背景により一定の結論は必ずしも得られていないが、食塩摂取量が明らかに多いことは末期腎不全だけではなく、CVDおよび死亡のリスクを増加させる可能性が高い。一方、食塩を極端に制限した場合にも、J字型にリスクが増加する可能性が示唆されている。この点についてはさらに検討が必要で、特にリスクが上昇する食塩制限量については、日本人CKDの今後の研究課題である。

5. 食塩摂取量の評価方法

Kutlugünらは、腎専門施設で食塩制限の指導を受けている保存期CKDでも、平均尿中 Na 排泄量/日は168 mmol(食塩9.8 g)/日と多く、100 mmol/日以下の達成率は14.7%と低いことを報告した¹⁶⁾。6 g/日未満の食塩摂取量を達成するためには、経時的に摂取量を確認することが重要で、正確な24時間蓄尿検査が望ましい。それを実施することが困難な場合には、早朝尿か随時尿を用いた評価が参考になる。Imaiらは、24時間蓄尿と早朝尿におけるNa/Cr比は高い相関があること、早朝尿を用いた推定尿中 Na 排泄量(下記)は蓄尿によるそれと高い相関を認めることを報告した¹⁷⁾。

1日食塩摂取量の推定式(Tanaka式)：24時間尿中 Na 排泄量(mmol/日) = $21.98 \times \text{尿 Na (mmol/L)} / \text{Cr (g/L)} \times \{-2.04 \times \text{年齢} + 14.89 \times \text{体重 (kg)} + 16.14 \times \text{身長 (cm)} - 2244.45\}$ ^{0.392}

ただし、推定値と24時間蓄尿の実測値の間には誤

差が大きい場合もあるので、推定値による評価の解釈には注意が必要である。

文献検索

PubMed(キーワード：chronic kidney disease, dietary salt, dietary sodium, hypertension, GFR, ESRD, proteinuria)で、2011年7月までの期間で検索した。一部の例外を除き、検索結果から本CQに関連する論文を引用した。

参考とした二次資料

- a. 日本高血圧学会 減塩委員会よりの提言 2012年7月, http://www.jpns.org/general_salt.html
- b. WHO. Creating an enabling environment for population-based reduction strategies 2010.
- c. 厚生労働省, 日本人の食事摂取基準 2010.
- d. Sacks FM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 3-10.
- e. He FJ, et al. Salt reduction lowers cardiovascular risk : meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2011 ; 378 : 380-2.

参考文献

1. Thomas MC, et al. *Diabetes Care* 2011 ; 34 : 861-6.(レベル4)
2. Yu W, et al. *Int Urol Nephrol Epub* 2011 May 21.(レベル4)
3. Slagman MC, et al. *BMJ* 2011 ; 343 : d4366.(レベル2)
4. Vogt L, et al. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 999-1007.(レベル2)
5. Lambers Heerspink HJ, et al. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 330-7.(レベル4)
6. Verhave JC, et al. *J Intern Med* 2004 ; 256 : 324-30.(レベル5)
7. Vedovato M, et al. *Diabetologia* 2004 ; 47 : 300-3.(レベル2)
8. He FJ, et al. *Hypertension* 2009 ; 54 : 482-8.(レベル2)
9. Lin J, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 836-43.(レベル4)
10. Vegter S, et al. *J Am Soc Nephrol Epub* 2011 Dec 1.(レベル4)
11. Strazzullo P, et al. *BMJ* 2009 ; 339 : b4567.(レベル4)
12. Stolarz-Skrzypek K, et al. *JAMA* 2011 ; 305 : 1777-85.(レベル4)
13. O'Donnell MJ, et al. *JAMA* 2011 ; 306 : 2229-38.(レベル4)
14. Taylor RS, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ; CD009217.(レベル1)
15. Ekinçi EI, et al. *Diabetes Care* 2011 ; 34 : 703-9.(レベル4)
16. Kutlugün AA, et al. *Nephron Clin Pract* 2011 ; 118 : c361-6.(レベル5)
17. Imai E, et al. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15 : 861-7.(レベル5)

CQ 3

CKD では、血清カリウム値の異常を補正することは推奨されるか？

推奨グレード C1 CKD における血清カリウム値として、4.0~5.4 mEq/L の範囲内で管理することを推奨する。

背景・目的

CKD が高度に進展すると、カリウム負荷によって致死的な高カリウム血症の可能性が出現するため、カリウム摂取量を制限するよう指導することが多い。高カリウム血症の危険因子としては、腎機能障害以外にも、糖尿病、うっ血性心不全、高齢者、ACE 阻害薬、 β 遮断薬などが示されており、利尿薬はそのリスクを軽減させる。また、最近では低カリウム血症と生命予後との関連も指摘されており、合併症のリスクが低い目標範囲を設定することは、適切な患者管理を行うために重要である。このため、保存期 CKD において血清カリウム値と予後との関連について解説する。

解説

1. 高カリウム血症と生命予後の関連

Einhorn らは米国退役軍人のコホートを用いて、高カリウム血症の発症、および発症後 1 日以内の死亡に対して、CKD (eGFR 60 mL/分/1.73 m² 未満) が及ぼす影響に関して検討した¹⁾。RA 系阻害薬の有無にかかわらず、CKD では高カリウム血症の発症頻度が高かった。CKD ではなくカリウム値も正常の場合と比して、発症後 1 日以内の死亡に対する中等度高カリウム血症 (5.5 ≤ K < 6.0 mEq/L) および高度高カリウム血症 (K ≥ 6.0 mEq/L) のオッズは有意に高かった。さらに CKD ステージ別に検討すると、早期のステージほど高カリウム血症と死亡の関連が強かった。これは、腎機能障害が軽度であっても高カリウム血症をきたすような疾患の重篤性を反映したものと考えられる。

2. RA 系阻害薬と高カリウム血症

腎症を呈する 2 型糖尿病に対してロサルタン[®]の腎保護効果をみた RENAAL 研究のサブ解析からは、プラセボと比較して、やはりロサルタンで高カリウム血症 (K ≥ 5.0 mEq/L) のリスクが高いことが示された (オッズ比 2.8, 95% CI : 2.0-3.9)²⁾。さらに、試験開始 6 カ月において高カリウム血症を呈していた症例は、血清 Cr 2 倍化と末期腎不全から成る腎複合エンドポイントに対して有意なリスクの上昇を認めていた (ハザード比 1.22, 95% CI : 1.00-1.50)。ACE 阻害薬と ARB を用いて CVD イベントの高リスク患者を対象に行われた ONTARGET 試験では、それぞれの単独投与では高カリウム血症 (K ≥ 5.5 mEq/L) の発症頻度は同程度であったが、両剤を併用した場合には有意に頻度が増加した³⁾。

3. 低カリウム血症と生命予後の関連

近年になり、低カリウム血症も死亡のリスクと有意に関連しているという結果が複数報告されている。Korgaonkar らは RRI-CKD コホートを用いて、血清カリウム値と死亡、末期腎不全、CVD イベントとの関係を検討した。血清カリウム値は、いずれのアウトカムに対しても U 字型の関係となっていたが、死亡、末期腎不全、およびその複合エンドポイントのいずれにも、K 4.0~5.5 mEq/L の群に比して、低カリウム血症群 (K < 4.0 mEq/L) のリスクが有意に高かった。高カリウム血症 (K > 5.0 mEq/L) は、死亡と CVD イベントの複合エンドポイントに対してのみ、有意な危険因子であった。多変量解析においても、低カリウム血症が死亡の有意な危険因子であることが示されている (ハザード比 1.90, 95% CI : 1.00-3.61)⁴⁾。また The Digitalis Investigation Group 試験における eGFR 60 mL/分/1.73 m²

未満の慢性心不全を対象としたサブ解析においても、 $K < 4.0$ mEq/Lの群はカリウムが正常の群と比べて、全死亡、心血管死、心不全のいずれのリスクも有意に高く、さらに重度の低カリウム血症($K < 3.5$ mEq/L)ではよりリスクが高かった⁵⁾。ただし、低カリウム血症が『より高用量の利尿薬を使わないと管理できない心不全症例』や『Kを含んだ食事を十分に摂取できない状態』を表しているに過ぎない可能性は否定できない。

4. 推奨される血清カリウム値の範囲

いずれも観察研究から得られた結果であり、血清カリウム値を管理することによる予後への影響を直接的に示すものではない。このため推奨グレードはC1とするが、高カリウム血症だけではなく低カリウム血症にも注意が必要であると考えられる。CKDにおける高カリウム血症の管理としては、まず代謝性アシドーシスの有無を確認し、必要に応じて適切に補正する。それでもなお5.5 mEq/L以上を呈する場合は、まずカリウムやたんぱく質などに関する栄養指導を行う。必要に応じて、RA系阻害薬など高カリウム血症をきたす薬剤の調整やカリウム吸着薬の投薬を行い、血清カリウム値を5.5 mEq/L未満の

範囲内で管理することを推奨する。また、4.0 mEq/L未満の血清カリウム値を認めた場合は、原因として薬剤以外にも過剰なカリウム制限や摂取不良などがないかを検索したうえで、可能な対策を講じることを推奨する。

■ 文献検索

PubMed(キーワード: end-stage kidney disease, end-stage renal disease, kidney failure, chronic, death, mortality, hypokalemia, hyperkalemia, potassium)で2008年1月～2011年7月の期間で検索した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. Einhorn LM, et al. Arch Intern Med 2009; 169: 1156-62.(レベル4)
2. Miao Y, et al. Diabetologia 2011; 54: 44-50.(レベル4)
3. ONTARGET Investigators. N Engl J Med 2008; 358: 1547-59.(レベル2)
4. Korgaonkar S, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 762-9.(レベル4)
5. Bowling CB, et al. Circ Heart Fail 2010; 3: 253-60.(レベル4)

CQ4

CKDの進展および死亡リスクを抑制するために、代謝性アシドーシスの補正は推奨されるか？

推奨グレード B 重曹などで血中重炭酸濃度を適正にすると、腎機能低下、末期腎不全や死亡リスクが低減するため、代謝性アシドーシスの補正を推奨する。

背景・目的

慢性腎不全に合併する代謝性アシドーシスは、さまざまな病態に影響を及ぼすことが知られている。そこで、1)血中重炭酸濃度と腎機能、末期腎不全および死亡リスクとの関係、2)アルカリ化薬の使用によるアシドーシスの補正の腎機能などへの影響、3)目標とする重炭酸濃度について解説する。

解説

1. 血中重炭酸濃度と腎機能、末期腎不全および死亡リスクとの関係

重炭酸濃度と腎機能、末期腎不全リスクとの関係については、いくつかのコホート研究が行われており、重炭酸濃度が22 mEq/L以下では腎機能の低下が速く¹⁾、MDRD研究においても重炭酸濃度が低下すると末期腎不全に至るリスクが高かった²⁾。アフ

リカ系アメリカ人を対象とした AASK 研究では、正常範囲であっても重炭酸濃度が 1 mEq/L 上昇するごとに透析導入、GFR イベント (GFR の半減もしくはベースラインから 25 mL/分/1.73 m² の低下)、または死亡の複合エンドポイントに対するリスクが軽減した。また、重炭酸濃度が 28~30 mEq/L の患者群で透析導入、GFR イベントのリスクが最も低かった³⁾。退役軍人の CKD 患者を対象とした研究では、重炭酸濃度 26~29 mEq/L の群で末期腎不全への移行が最も低いことが報告された⁴⁾。

保存期 CKD における死亡リスクとの関係についても同様に研究されているが、この関係は U 字形に近いことが示されている。MDRD 研究では重炭酸濃度 24~25 mEq/L の群で²⁾、退役軍人の CKD を対象とした研究では 26~29 mEq/L の群で⁴⁾、最も死亡率が低かった。Navaneethan らの報告では、41,749 例の CKD ステージ G3~4 において、低い重炭酸濃度 (<23 mEq/L) と総死亡率は有意な相関を認めたと、この相関は糖尿病群と CKD ステージ G4 群では有意ではなかった。一方、高い重炭酸濃度 (>32 mEq/L) は、腎機能の程度によらず死亡と正の相関が認められた⁵⁾。

以上から、重炭酸濃度が低い場合は一貫して腎機能悪化や末期腎不全、死亡のリスクが示されており、一方で高い場合も死亡のリスクが上昇する。

2. アルカリ化薬の使用による代謝性アシドーシスの補正の効果

CKD ステージが進行すると、一般的に代謝性アシドーシスの合併頻度が増加し、骨代謝異常や異化亢進、アルブミン合成低下などに影響するが^{a)}、その低い重炭酸濃度をアルカリ化薬で是正した場合の効果が報告されている。

De Brito-Ashurst らは、CKD ステージ G4~5、重炭酸濃度 16~20 mEq/L の 134 例を対象として、重曹投与の効果について 2 年間の RCT を行った。重炭酸濃度が 23 mEq/L 以上となるように重曹を投与した群では、対照群に比して腎機能の低下が抑制され、急速に腎機能が低下する症例の頻度も低く、末期腎不全も少なかった。また、栄養学的パラメーターも改善し、ナトリウム負荷による上昇が懸念さ

れる血圧に関しても、対照群と比較して差はなかった⁶⁾。また、Disthabanchong らは、重炭酸濃度 ≤22 mEq/L の保存期 CKD 44 例において、重炭酸濃度 24 mEq/L 以上を目標に重曹を内服する群と対照群で RCT を行った。治療群では eGFR は低下しなかったが、対照群では平均 eGFR が 18.7 mL/分/1.73 m² から 17.4 mL/分/1.73 m² に低下した。ベースラインで半数以上に甲状腺ホルモン値の低下を認めていたが、治療群では上昇した⁷⁾。以上から、CKD において重曹の内服による代謝性アシドーシスの是正は、血圧に変動を与えることなく CKD の進行を抑制し、栄養状態や甲状腺機能も改善させることが示された。

Phisitkul らは、eGFR 20~60 mL/分/1.73 m² の高血圧性腎症のうち、クエン酸ナトリウムを継続した 30 例と継続できなかった 29 例について比較した。クエン酸ナトリウム群では、開始時に比し尿中アルブミンは有意に低下し、対照群と比較して 24 カ月後の eGFR は有意に高値であった⁸⁾。すなわち、クエン酸ナトリウムによる代謝性アシドーシスの是正でも腎保護効果が認められた。

以上から、ステージ G3 以上の CKD に対しては、重曹あるいはクエン酸ナトリウムなどのアルカリ化薬で代謝性アシドーシスを是正すると、腎機能低下および末期腎不全のリスクが低減すると考えられる。

これらのアルカリ化薬を使用するのは一般的に CKD ステージ G3~5 であるが、比較的腎機能が保たれているステージ G2 においてさえも、同様の結果が報告されている。Mahajan らは、顕性蛋白尿を認める高血圧性腎症で CKD ステージ G2 の 120 例を対象として、プラセボ群、Na 群 (0.5 mEq/kg/日)、重曹群 (0.5 mEq/kg/日) 各 40 例に振り分け、ACE 阻害薬の使用下に RCT を行った。試験開始時の平均重炭酸濃度は 26.2 mEq/L と正常範囲であったにもかかわらず、重曹群は他の群に比し 5 年後の eGFR が有意に高値で、尿中アルブミンが有意に低値であった⁹⁾。すなわち、重曹投与が高血圧性腎症の腎機能を早期から保護することを示した。

Goraya らは、高血圧性腎症の CKD ステージ G1 と G2 の 120 例を対象として、通常食群、重曹投与群、および食事由来の酸を半減する量の野菜や果物を摂取した“野菜+果物”群の 3 群間で 30 日間の

RCTを行った。ステージG1では群間に有意な差を認めなかったが、ステージG2では、重曹投与群と同様に、“野菜+果物”群で尿中アルブミンが低下した。また、“野菜+果物”群では、体重減少と収縮期血圧低下を認め、カリウムの上昇は認めなかった¹⁰⁾。短期間の試験ではあるが、腎機能の低下していない症例では、野菜や果物を多く摂取することで重曹投与と同様に酸負荷が軽減され、腎機能が保護される可能性が示唆された。

これらの結果は非常に興味深いものであるが、Phisitkul, Mahajan, Gorayaらは同じ研究グループであり、少なくとも早期のCKDに対するアルカリ化薬や果物・野菜の有効性に関しては、他の研究者による追試が必要であろう。

3. 重炭酸濃度の測定法と補正の目標

静脈血の重炭酸濃度の場合、米国をはじめ海外の多くでは酵素法などを用いて血清あるいは血漿の総CO₂濃度を測定しており、本稿で解説する文献の重炭酸濃度はすべて総CO₂濃度である。一方、わが国では測定したpHとPCO₂から重炭酸濃度を算出する血液ガス分析が使用されることが多く、測定法の違いがある。総CO₂濃度と重炭酸濃度との間には、総CO₂(mmol/L) ≒ HCO₃(mmol/L) + 0.03 × pCO₂(mmHg)の近似式が成り立つ。さらに、血液ガス分析を用いた静脈の重炭酸濃度は、動脈のそれと1.4 mEq/L差があるという報告^{b)}もある。

これまでの研究では、総じて正常範囲の重炭酸濃度においてCKDの進展や死亡のリスクが低下している。前述のアルカリ化薬を使用した研究で、補正した最終的な重炭酸濃度は、それぞれ24.1 ± 2.9⁷⁾、

23.8 ± 1.0⁸⁾ mEq/Lであったことから、静脈血の重炭酸濃度は、少なくとも22 mEq/L以上を目標として管理することを推奨するが、アルカリ化薬を用いて補正する場合は過剰補正とならないように注意する必要がある。

文献検索

PubMed(キーワード: chronic kidney disease, bicarbonate, acidosis, GFR, ESRD, proteinuria, mortality)で、2011年7月までの期間で検索した。検索結果から本CQに関連する論文を引用した。

参考とした二次資料

- a. Kraut JA, et al. Metabolic acidosis : pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol* 2010 ; 6 : 274-85.
- b. Kelly AM. Review article : Can venous blood gas analysis replace arterial in emergency medical care. *Emerg Med Australas* 2010 ; 6 : 493-8.

参考文献

1. Shah SN, et al. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 270-7.(レベル4)
2. Menon V, et al. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 907-14.(レベル4)
3. Raphael KL, et al. *Kidney Int* 2011 ; 79 : 356-62.(レベル4)
4. Kovesdy CP, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 1232-7.(レベル4)
5. Navaneethan SD, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2395-402.(レベル4)
6. de Brito-Ashurst I, et al. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 2075-84.(レベル2)
7. Disthabanchong S, et al. *Am J Nephrol* 2010 ; 32 : 549-56.(レベル2)
8. Phisitkul S, et al. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 617-23.(レベル4)
9. Mahajan A, et al. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 303-9.(レベル2)
10. Goraya N, et al. *Kidney Int* 2012 ; 81 : 86-93.(レベル2)

CQ 5

CKD では、血清リン値の異常を補正することは推奨されるか？

推奨グレード C1 保存期における血清リン値は、CKD のステージにかかわらず正常範囲 (目安として 2.5~4.5 mg/dL) を保つように管理することを推奨する。

背景・目的

CKD のネフロン数減少に伴うリン保持傾向に対しては、ステージ G2 の早期からリン利尿ホルモンである fibroblast growth factor 23 が代償性に上昇することで、血中リン濃度を維持する機構が働いている^{a)}。これを契機として 1,25 水酸化ビタミン D 活性の低下や副甲状腺ホルモン濃度の上昇など、血清リン濃度が上昇する以前から、さまざまな骨ミネラル代謝異常が CKD とともに進展を開始する。CKD に関するさまざまな観察研究から、骨ミネラル代謝異常と生命予後、腎予後の関係が示されており、保存期からリンの摂取制限を行うことによって予後を改善できることが期待される。

解説

1. 血清リン値と予後

高い血清リン値は、死亡や CVD および CKD 進展の危険因子である。

血清リンの高値が死亡や CVD の発症と関連していることは、保存期 CKD 患者のみならず^{1~5)}、透析導入患者^{b,c)}、維持透析患者^{d)}、腎移植レシピエント^{6,7)}、心筋梗塞の既往がある集団⁸⁾や腎機能が正常な医療機関の受診者⁹⁾、一般住民^{10,11)}など、さまざまなコホート研究から示されている。どのレベルの血清リン値からリスクが上昇するかに関しては、各研究における対象の腎機能によって異なっているが、いずれも血清リン値が高いことによるリスクを示しており、これは正常範囲内であっても認められている。関連が認められなかった研究も散見されるが^{12~14)}、患者背景やサンプルサイズ、観察期間、統

計手法の限界など、その原因を特定することは難しい。より多くの研究において血清リン値と生命予後や CVD の相関が示されており、両者の関連は一般的に確からしいと考えられる。

血清リン値と CKD 進展との関連も、複数の研究から報告されている^{1,14~18)}。やはりリスクが上昇する血清リンのカットオフ値は研究の対象における腎機能によって異なっているが、末期腎不全や複合エンドポイント (末期腎不全または死亡もしくは血清 Cr 倍加) をアウトカムとした場合、正常範囲であっても血清リン値が高いほどリスクが上昇している。腎機能低下速度をアウトカムにした研究においても、血清リン値は eGFR の低下速度と直線的な正の相関が示された^{2,17,18)}。これらの一貫した結果から、血清リン値が腎予後の独立した予後予測因子であることに關しても、比較的堅牢な関係であるといえる。

これらのリスクは、特に糖尿病においてより高いことが示されている^{1,15)}。また興味深いことに、非糖尿病性 CKD を対象として行われた REIN 研究のサブ解析では、血清リン値が高いほどラミプリルによる腎保護作用が減弱されることが示唆された¹⁶⁾。

生命予後および腎機能予後のリスクを上昇させない血清リン値のカットオフ値に関しては、過去の研究結果を概観すると、腎機能によって異なる値を設定すべきかもしれない。しかし、進行した CKD に対して高いカットオフ値を設けることは、『腎機能が低下するにつれて、血清リン値の上昇が身体に及ぼす影響が小さくなる』と想定していることになり、これは生物学的に妥当ではない。したがって現時点における保存期 CKD の管理目標としては、どのステージにおいても正常範囲の血清リン値を保つように目標を設定することが望ましいと考えられる。ただし、これらはいずれも観察研究から得られた結果

であるため、推奨グレードはC1とする。いつから、何を指標としてリン制限を行うべきかに関しては、今後の重要な研究課題である。

2. リンの制限方法

リンの摂取量を少なくするためには、たんぱく質制限だけではなく、リン/たんぱく質比の高い食品や食品添加物の多い製品を避けるべきである。

保存期CKDにおけるリンの管理としては、リンの摂取制限とリン吸着薬があげられる。リンの摂取制限は、古くから骨ミネラル代謝異常の改善をもたらすことが示されている^{e)}。よく知られているように、食品中のリン含有量はたんぱく質量と高い相関を示すことから、従来は『リン制限=たんぱく質制限』という図式が示されてきた^{f)}。確かに、たんぱく質制限によっても骨ミネラル代謝異常が改善されることがいくつかのRCTで示されているが^{g-j)}、個人レベルでは、たんぱく質摂取量から推定されるリン摂取量の精度は低い^{k)}。加えて、たんぱく質不足には生命予後に対して潜在的なリスクが否定できないため、必要以上のたんぱく質制限は避けることが望ましい。リン摂取量を安全に、より多く制限するためには、一部の小魚類や乳製品、ナッツ・豆類といったリン/たんぱく質比の高い食品を避けることが重要である。

近年、加工食品やファーストフード、インスタント食品、ベーキングパウダーを使用した食品、冷凍食品、スナック菓子、コンビニ弁当や一部の清涼飲料などに含まれる食品添加物に、リン酸塩として非常に吸収効率の高い無機リンが多く存在していることが注目されている^{l-n)}。自然食品に含まれる有機リンの吸収率は40~60%であるのに対して、無機リンの吸収率は90%以上に上り^{o)}、より副甲状腺ホルモンを刺激しやすい^{p)}。アメリカの標準的な食事では1日の約3分の1、場合によっては1,000 mg/日ものリンを食品添加物として摂取しているという^{19,p,q)}。平成22年国民健康・栄養調査では日本人の平均リン摂取量は男性1,037 mg、女性900 mgと報告されているが、これは、五訂増補日本食品標準成分表を基準とした半秤量式食事記録法によって推定

されている。しかし、この食品標準成分表の妥当性を検討した研究において、計算されるリン摂取量と実際の摂取量の比は1を中心に分布するものの、その変動幅が非常に大きいことが示されており、計算値は集団レベルの評価には使えても個体レベルで使うには慎重でなければならないと結論されている^{r)}。さらに、これらの調査では調理済みの弁当類やファーストフードなどの外食に含まれるリンの量は考慮されておらず、食生活によってはより多くの量を摂取していることも考えられる。経年的に食品添加物の摂取量が増加しているにもかかわらず、多くの品目で定量表示されていないことから、実際の摂取量を正確に推定することは難しい。

この問題に対しては、透析患者に食品添加物を含んだ食事を避けるように指導することで、血清リンが0.6 mg/dL減少することがRCTで示されており¹⁹⁾、このような指導は食生活が欧米化しつつあるわが国の保存期CKD管理においても重要である。特に社会・経済状態が悪いCKD患者では、安価な加工食品やファーストフード、インスタント食品を摂取しやすく、高リン血症になりやすいことが示されている^{s)}。患者が申告する食事内容からは食品添加物の含有量が不明であるため、リン摂取量を過小評価している可能性を考慮し、臨床検査結果も併せて評価する必要がある。

なお、同量の植物性たんぱく質と動物性たんぱく質では、同じリン/たんぱく質比であっても植物性たんぱく質のほうがリンの吸収が少なく、血清リン値がより低くなることがCKD患者を対象としたクロスオーバー試験で示されている²⁰⁾。これは、ヒトが植物中のリンと結合しているフィチン酸を分解する酵素をもたず、吸収効率が悪いことが理由と考えられているが、その臨床的な有用性は今後さらに検証が必要である。

■文献検索

以下のキーワードを用いて、2005年1月~2011年7月の期間で、PubMedで検索した。

キーワード：

1) リンとCKDの予後に関して

phosphorus/blood, phosphorus metabolism disor-

ders/blood, phosphates/blood, kidney diseases, chronic kidney disease

2) CKD における食事中的リンおよび食品添加物に関して

dietary phosphorus, phosphorus, dietary, food additives, kidney diseases, chronic kidney disease

■ 参考にした二次資料

- a. Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011 ; 79(12) : 1370-8.
- b. 中井滋, 政金生人, 重松隆, 他. わが国の慢性透析療法の現況(2007年12月31日現在). *日透析医学会誌* 2009 ; 42(1) : 1-45.
- c. Melamed ML, et al. Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients : a longitudinal study. *Kidney Int* 2006 ; 70(2) : 351-7.
- d. Palmer SC, et al. 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* 2011 ; 305(11) : 1119-27.
- e. Portale AA, et al. Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 1984 ; 73(6) : 1580-9.
- f. Boaz M, et al. Regression equation predicts dietary phosphorus intake from estimate of dietary protein intake. *J Am Diet Assoc* 1996 ; 96(12) : 1268-70.
- g. Di Iorio BR, et al. Supplemented very low protein diet ameliorates responsiveness to erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney Int* 2003 ; 64(5) : 1822-8.
- h. Ihle BU, et al. The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med* 1989 ; 321(26) : 1773-7.
- i. Mircescu G, et al. Effects of a supplemented hypoprotein diet in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2007 ; 17(3) : 179-88.
- j. Malvy D, et al. Effects of severe protein restriction with keto-analogues in advanced renal failure. *J Am Coll Nutr* 1999 ; 18(5) : 481-6.
- k. Agarwal A, et al. More on predicting dietary phosphorus intake. *J Am Diet Assoc* 1997 ; 97(6) : 583-4.
- l. Kalantar-Zadeh K, et al. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5(3) : 519-30.
- m. Sarathy S, et al. Fast food, phosphorus-containing additives, and the renal diet. *J Ren Nutr* 2008 ; 18(5) : 466-70.
- n. Sherman RA, et al. Phosphorus and potassium content of enhanced meat and poultry products : implications for patients who receive dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4(8) : 1370-3.

- o. Sullivan CM, et al. Phosphorus-containing food additives and the accuracy of nutrient databases : implications for renal patients. *J Ren Nutr* 2007 ; 17(5) : 350-4.
- p. Bell RR, et al. Physiological responses of human adults to foods containing phosphate additives. *J Nutr* 1977 ; 107(1) : 42-50.
- q. Coates PM, et al. *Encyclopedia of Dietary Supplements*. NY : Marcel Dekker. 2005.
- r. Sakurai K, et al. Agreement of estimated values with measured values in dietary intakes of minerals : A validation study in Japan. *J Food Comp Anal* 2008 ; 21(1) : 26-34.
- s. Gutierrez OM, et al. Low socioeconomic status associates with higher serum phosphate irrespective of race. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21(11) : 1953-60.

■ 参考文献

1. Bellasi A, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 883-91.(レベル 4)
2. Voormolen N, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 2909-16.(レベル 4)
3. Kestenbaum B, et al. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 520-8.(レベル 4)
4. Eddington H, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 2251-7.(レベル 4)
5. Kovesdy CP, et al. *Clin Nephrol* 2010 ; 73 : 268-75.(レベル 4)
6. Connolly GM, et al. *Transplantation* 2009 ; 87 : 1040-4.(レベル 4)
7. Moore J, et al. *Clin Transplant* 2011 ; 25 : 406-16.(レベル 4)
8. Tonelli M, et al. *Circulation* 2005 ; 112 : 2627-33.(レベル 4)
9. Abramowitz M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1064-71.(レベル 4)
10. Dhingra R, et al. *Arch Intern Med* 2007 ; 167 : 879-85.(レベル 4)
11. Larsson TE, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010 ; 30 : 333-9.(レベル 4)
12. Menon V, et al. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 455-63.(レベル 4)
13. Murtaugh MA, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 990-6.(レベル 4)
14. Smith DH, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 166-74.(レベル 4)
15. Schwarz S, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 825-31.(レベル 4)
16. Zoccali C, et al. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 1923-30.(レベル 4)
17. O'Seaghdha CM, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 2885-90.(レベル 4)
18. Chue CD, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 2576-82.(レベル 4)
19. Sullivan C, et al. *JAMA* 2009 ; 301 : 629-35.(レベル 2)
20. Moe SM, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 257-64.(レベル 3)