

慢性腎臓病(CKD)診療の新たなステージ
—『CKD診療ガイド2012』を手がかりとして—

2. 『CKD診療ガイド2012』改訂のポイント

1) CKDの新しい分類法：
重症度分類について

Wakasugi Minako
若杉三奈子

Narita Ichiei
成田 一衛

慢性腎臓病(CKD)診療の新たなステージ
—『CKD診療ガイド2012』を手がかりとして—

若杉三奈子

2. 『CKD診療ガイド2012』改訂のポイント

1) CKDの新しい分類法：
重症度分類についてWakasugi Minako
若杉三奈子¹⁾Narita Ichiei
成田 一衛²⁾¹⁾新潟大学教育研究院医歯学系臓器連関研究センター²⁾新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座腎・膠原病内科学分野

はじめに

慢性腎臓病(CKD)には、慢性的に持続するすべての腎臓病が含まれる。そのため、死亡や末期腎不全、心血管死亡といったCKDの予後は均一ではなく、原因疾患や状態により大きく異なる。このたび改訂された『CKD診療ガイド2012』¹⁾では、予後を考慮したCKDの新しい分類法(重症度分類, 表1)が採用された。本稿では、この重症度分類について解説する。

CKDの重症度はCGA分類で評価する

CKDの重症度は、C:原因(cause), G:腎機能(GFR), A:蛋白尿(アルブミン尿)からなるCGA分類で評価する。

原因疾患名, GFR区分, 蛋白尿区分のそれぞれを評価し, 「IgA腎症G2A2」や, 「腎硬化症G3aA1」のように表記する。この表記により, 目の前の患者におけるCKDの状態が共通の言語としてすぐにわかるようになり, 特に, かかりつけ医と腎臓専門医との間で情報を共有するための有用なツールとなることが期待される。以下に, C, G, A, それぞれの項目について説明する。

1. C:原因(cause)

CKDの原因疾患を明らかにすることは, CKDの進行や予後の予測のためにも, また, その疾患に応じた治療を行うためにも重要である。

原因疾患は糖尿病性腎症, IgA腎症, 多発性嚢胞腎,

移植腎など, 確定した診断がついているものはそれを記載する。しかし, すべての症例で確定診断がついているわけではない。また, 糖尿病患者でみられる腎機能異常は, 必ずしも糖尿病性腎症とは限らないし, 高血圧患者で合併した腎機能低下が腎硬化症であるとも限らない。そのため, CGA分類では, 前者を糖尿病合併CKD, 後者を高血圧合併CKDと記載してもよいとしている。




参考までに, 少なくとも5年以上の糖尿病罹病期間があり, 尿検査で微量アルブミン尿から顕性アルブミン尿(蛋白尿区分A2~A3)が持続し, 眼底検査で糖尿病網膜症が存在する場合には糖尿病性腎症を疑うが, そうではない場合, 糖尿病性腎症以外の腎疾患の合併が疑われる。また, 高血圧患者で, 尿蛋白の量が多い, あるいは, 多彩な尿沈渣所見を認めるなどの場合には, 腎硬化症以外の腎疾患の合併が疑われる。これらの場合には, 診断確定のため, 腎生検などの精密検査が必要になることが多い。

2. G:腎機能(GFR)

腎機能が低下するほど, 死亡, 末期腎不全, 心血管死亡発症のリスクが高まるため, 腎機能の評価は重要である。表1に示すように, 腎機能区分はGFRによって定める。G1~G5の区分は, これまでのステージ分類と同様であるが, 今回の改訂で, GFR区分のG3はGFR 45~59 mL/分/1.73 m²のG3aと, GFR30~44 mL/分/1.73 m²のG3bに分かれた。これは, 同じG3でもG3aとG3bでは死亡, 末期腎不全, 心血管死亡発症のリスクが異なることが明らかになったためである。

表1 CKDの重症度分類

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	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	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□のステージを基準に、, , の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。

(文献1, p3, 表2より引用)

これまでの数多くの研究結果から、腎機能の低下は、死亡、末期腎不全、心血管死亡発症などのリスクを高めることに間違いはない。しかし、腎機能の低下そのものがリスクかどうかは、いまだ議論の余地がある。腎機能を低下させるような原因(高血圧、糖尿病、肥満、不健康な生活習慣など)が、心血管イベントなどのアウトカムとCKDとの共通のリスク要因であって、腎機能の低下は結果をみているに過ぎないという可能性もある。難しい統計解析技術を用いても、これらの区別は困難なのが現状である。例えば、多変量解析で、高血圧や糖尿病で補正してもなおGFR低下が有意なリスク要因であったとしても、GFR低下そのものが真のリスクともいいきれない。統計解析モデルで補正しきれていなかった可能性は、否定できない。

GFR低下そのものが真のリスク要因かどうかを考える上で、腎移植ドナーでの興味深い報告がある。カナダのオンタリオ州で、1992年から2009年までの間に腎移植ドナーとなった全例(登録時年齢の中央値43歳、

四分位範囲34~50歳)での検討で、健康的な一般住民とマッチさせて比較したところ、中央値6.5年(最長17.7年)の観察期間では、死亡あるいは心血管イベントの発症に差を認めなかった²⁾。同じグループが骨折リスクについても同様に検討しており、腎移植ドナーと健康的な一般住民とで、骨折発症に差を認めなかった³⁾。これらの研究結果は、少なくともこの観察期間内では、片腎摘出による腎機能の低下は死亡、心血管イベント発症、そして骨折発症のリスクを上昇させないことを示している。

これは、腎移植ドナー以外のCKD患者での研究結果とは異なっている。腎移植ドナー以外のCKD患者では、GFRが低下するほど、死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクが高まり、そして、骨折リスクも腎機能が保たれている患者に比べ1.5~5倍高いことが報告されている。骨折に関連する要因に関していえば、ほかの原因による腎機能低下と同様に、腎摘出による腎機能低下でも、血液中の活性型ビタミンDは低下し、

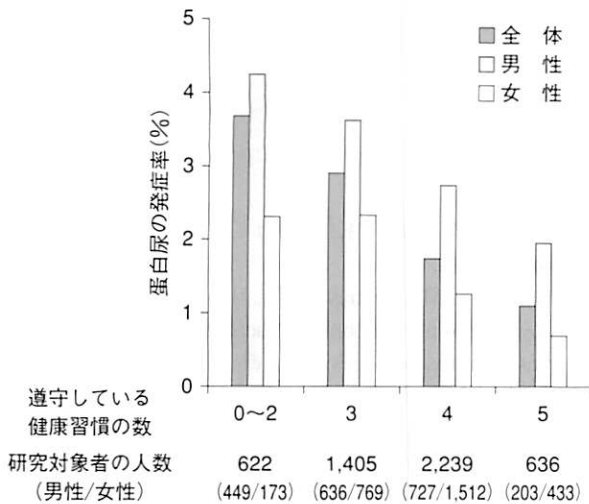


図1 5つの健康習慣スコアと蛋白尿発症率

5つの健康習慣スコアが高いほど尿蛋白発症率が低かった (p for trend<0.0001(全体)).

(文献4より引用改変)

副甲状腺ホルモンや線維芽細胞増殖因子23(FGF-23)は上昇することが報告されている。それにもかかわらず、骨折リスクが腎移植ドナーで上昇しなかったということは、GFR低下やそれに関連して起こる変化だけでは、CKD患者における骨折リスクの上昇を説明できないのかもしれない。

もちろん、①両者の差を示すのに十分な研究観察期間ではなかった、②研究対象者の年齢がまだ若かった、あるいは、③コントロールの選択が不適切だったなどの可能性も考えられなくはない。上記の研究では、一般住民の中でも健康的な人を選び、コントロールとしているが、それでもなおドナーの方が健康的であった可能性はある。また、オンタリオ州における腎移植ドナーの適応基準はかなり厳しいので、これらの研究結果をそのまま日本を含めた諸外国の腎移植ドナーに当てはめることはできないだろう。しかし、これらの研究結果は、腎機能の低下そのものがリスクではなく、腎機能を低下させるような何らかの原因によってリスクが上昇している可能性を考えさせる。

いずれにせよ、GFRの低下した患者をみたら、その背後にGFRを低下させるような要因がないかどうかを検討し、可能であればその要因を改善していくことが、CKDの進行および心血管イベントの発症抑制に重要であることに間違いはない。

3. A: 蛋白尿(アルブミン尿)

CGA分類のAは、アルブミン尿のAである。アルブミン尿は、死亡や、末期腎不全、心血管死亡の独立し

た危険因子であることが明らかになっているため、その評価は重要である。ただし日本では、尿中アルブミン定量精密測定は、糖尿病または早期糖尿病性腎症患者であって微量アルブミン尿を疑うもの(糖尿病性腎症第1期または第2期のものに限る)にしか保険適用が認められていないため、糖尿病以外では尿蛋白で評価する。蛋白尿分類は表1に示すように、正常(A1)、微量アルブミン尿または軽度蛋白尿(A2)、顕性アルブミン尿または高度蛋白尿(A3)の3つに区分される。リスクの色づけをみてわかるように、同じ腎機能(GFR区分)であっても、尿蛋白の量が多ければ多いほど、リスクが高くなる。リスクを上げさせないために、尿蛋白を発症させない、増加させないという戦略が必要である。

蛋白尿を発症させないための戦略の1つに、健康習慣の遵守が挙げられる。日本の一般住民を対象としたコホート研究で、遵守する5つの健康習慣(禁煙、体重管理、食習慣、運動習慣、節酒)の数が多ければ多いほど、1年後の蛋白尿発症率が低いことをわれわれは明らかにした(図1)⁹⁾。さらに、蛋白尿発症の約半数は、健康習慣の遵守で防げる可能性があることを示した。サブグループ解析では、非肥満者(BMI(body mass index)が25 kg/m²未満)でも、降圧薬内服中の高血圧患者でも、同様の結果であったことから、メタボリックシンドロームに該当しなくても、また、降圧薬内服中であつたとしても、生活習慣に注目し介入する必要性がある。生活習慣の改善には、医学的要因のみならず、その人の社会環境要因なども含めた、個別できめ細やかな対応と継続的な介入が必要であると思われることから、専門医よりもかかりつけ医が得意とする領域であると考え、蛋白尿を発症させないために、生活習慣に対する積極的な介入が望まれる。

●●● CGA分類を用いた疫学・臨床研究への期待

CGA分類を用いて評価したCKDの重症度分類別に、様々なアウトカムについての研究が今後期待される。例えば、先に述べた骨折発症リスクを表1のように示すと、どのような色付けになるのだろうか? 残念ながら、現時点ではわが国のデータはないが、今後、このような研究が期待できると考える。骨折は高齢者で多く認められ、また、生命予後やQOL(生活の質)に密接に関連することから、世界でも類をみない超高齢化

社会に突入するわが国では、より一層重要なアウトカムになると考えられる。

同様に、骨折以外の様々なアウトカムについての研究が期待される。近年、心血管疾患のみならず、幅広い疾患においてCKDとの関連が報告されてきている。例えば、CKD患者は感染症リスクが高いことや、歯周病との双方向性の関連、がんとの関連などである。これらの疾患とCKDとの関連については、わが国での検討も含め、まだまだエビデンスは不足している。この新しいCGA分類は、これらの研究を行う上でも有用なツールになることが期待される。

●●● ●おわりに

CKDの新しい分類法、重症度分類について解説した。予後を考慮したこの新しい分類法は、これまで以上に日常診療に役立つツールとなることが期待される。そして、このCGA分類を用いた疫学・臨床研究の発展は、

より日常診療に役立つエビデンスの積み重ねにつながることが期待される。

●●● ●文 献

- 1) 日本腎臓学会編：CKD診療ガイド2012。東京医学社，東京，2012。
- 2) Garg AX, Meirambayeva A, Huang A, et al ; Donor Nephrectomy Outcomes Research Network : Cardiovascular disease in kidney donors : matched cohort study. *BMJ* 2012 ; 344 : e1203.
- 3) Garg AX, Pouget J, Young A, et al ; Donor Nephrectomy Outcomes Research (DONOR) Network : Fracture risk in living kidney donors : a matched cohort study. *Am J Kidney Dis* 2012 ; 59 : 770-776.
- 4) Wakasugi M, Kazama JJ, Yamamoto S, et al : A combination of healthy lifestyle factors is associated with a decreased incidence of chronic kidney disease : a population-based cohort study. *Hypertens Res* 2012 : doi : 10.1038/hr.2012.186. [Epub ahead of print]

The New Staging of CKD : CKD Is Classified Based on Cause, GFR Category and Albuminuria Category—CGA Staging—

Minako Wakasugi, M.D., M.P.H., Ph.D.¹⁾ and Ichiei Narita, M.D., Ph.D.²⁾

- 1) Center for Inter-organ Communication Research, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Science.
- 2) Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Science.

The 2012 update of the Japanese Society of Nephrology (JSN) Clinical Guide for Chronic Kidney Disease (CKD) recommends the new CKD staging system, which is classified based on cause, GFR category and albuminuria category (CGA staging). This recommended staging with inclusion of two additional domains represents a revision of the previous JSN CKD guideline, which included staging only by level of GFR. Cause of disease is included because of its fundamental importance in predicting the outcome of CKD and choice of cause-specific treatments. Albuminuria (proteinuria) is included as an additional expression of severity of disease not only because it is a marker of the severity of injury but also because albuminuria (proteinuria) itself strongly associates with progression of CKD. Numerous studies have identified the adverse prognostic implication of albuminuria (proteinuria) irrespective of level of kidney function. The adoption of a healthier lifestyle is one of the important strategies to prevent new cases of proteinuria. This new staging system can be used to inform the need for specialist referral, general medical management, and indications for investigation and therapeutic interventions. It will also be a tool for the study of the epidemiology, natural history and prognosis of CKD.