

## 高齢者の慢性腎臓病 (CKD)

今井 圓裕

**要 約** 慢性腎臓病(CKD)は高齢者においても定義は変わらず、何らかの腎障害、またはGFR60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満の腎機能低下が持続する状態をさす。加齢とともに腎機能が低下し、CKD患者の割合は増加する。CKD対策はGFRを維持することと、尿蛋白量を減少させることが要である。高血圧合併CKD患者の降圧目標は140/90 mmHg未満、微量アルブミン尿(軽度蛋白尿)以上の尿蛋白がある場合と糖尿病症例では130/80 mmHg未満が降圧目標になる。高齢者の場合は150/90 mmHg未満を達成してから、降圧目標をめざして各個人の降圧可能なレベルまで降圧する。糖尿病合併高齢CKD患者の目標HbA1Cは7.4%未満である。虚弱高齢者においてはHbA1c8.4%までを可とする。CKD患者のLDLコレステロールの管理目標は120 mg/dL未満であるが、2次予防を考慮する場合は100 mg/dLまで減少させる。CKD患者の貧血の管理目標はHb10~12 g/dLである。血清P値は4.5 mg/dL以下となるように治療する。GFR15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満で、進行性に腎機能が低下する状況になれば腎代替療法に関する説明を行う。高齢者の血液透析導入においては、余命、認知症、合併症を総合的に判断して、家族の同意の上、透析導入を行う。

**Key words** : 慢性腎臓病, 高血圧, 糖尿病, 腎性貧血, 脂質管理, 腎代替療法

(日老医誌 2014 ; 51 : 385-400)

腎臓は加齢とともに機能が低下する。したがって、高齢者には慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease ; CKD)患者が多い。特に、動脈硬化が原因でおきる腎硬化症は高齢者に多く認められる。しかし、動脈硬化がある高齢者の全てがCKD患者ではなく、腎機能が低下しない患者もあり、その個体差が大きいことも事実である。本稿では、高齢者のCKDに関する疫学、診断、治療法、腎代替療法について概説する。

### 慢性腎臓病の定義と重症度

慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease ; CKD)とは、何らかの腎障害(蛋白尿が最も重視される)、あるいは糸球体濾過量(Glomerular filtration rate ; GFR)が60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満の状態が3カ月以上持続することと定義される<sup>1)</sup>。2002年にCKDの概念ができた時は、重症度はGFRのみで決定されていた。しかし、2012年の改訂されたCKDの重症度分類は表1に示すようにGFRと尿蛋白量で重症度を分類することとなった<sup>2)</sup>。CKDの重症度によって末期腎不全への進行、心血管疾患(cardiovascular disease ; CVD)の発症のリスクが異なり、治療方針も変わってくる。GFRの低下は腎臓

の排泄機能の低下を意味するが、ビタミンD活性化などの代謝面での異常や腎性貧血とも密接に関連している。GFRを維持あるいは上昇させることは保存期腎不全の最大の治療目標である。一方、尿蛋白量は腎疾患の予後やCVDの発症と関連し、尿蛋白量を減少させることはゴールの一つである。

### 高齢者のCKDの診断： 高齢者の腎機能低下は生理的か？

ヒトは加齢とともに、一般的には腎機能が低下する。しかし、高齢者においてもCKDの診断基準は同じである。この根拠は、メタ解析の結果高齢者に発症する腎イベント、心血管イベントの相対リスクは青壮年と同じであり<sup>3)</sup>(表2)、「加齢による(生理的な)GFR低下は死亡率の増加や心血管疾患リスクの増加につながらない」という仮説が否定されたからである。

CKDの診断にはGFRが必須であるが、実測GFRでもよいし、血清クレアチニン値(SCr)、血清シスタチンC値(Cys-C)から計算で求めてもよいことになっている<sup>2)</sup>。表3に日本人のGFR推算式を示す<sup>4)~6)</sup>。SCrより求めたeGFRとCys-Cから求めたeGFRの平均はより正確にGFRを推算できる<sup>7)</sup>。

わが国のCKD患者の性別・年齢別分布を図1に示す。加齢とともに、CKDの有病率が上昇する<sup>8)</sup>。

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)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
	尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)		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/H)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
	尿蛋白/Cr比 (g/gCr)		0.15未満	0.15～0.49	0.50以上
GFR区分 (mL/分/1.73 m <sup>2</sup> )	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。

(KDIGO CKD guideline 2012を日本人用に改変)

日本腎臓学会 CKD診療ガイド2012

表2 65歳以上の高齢者と65歳未満の若者の相対リスクの比較  
CKD患者のコホートのメタ解析による (文献3より引用)

Outcomes	65歳未満 ハザード比 (95%CI)	65歳以上 ハザード比 (95%CI)
全死亡	1.9 (1.4-2.5)	1.2 (1.0-1.5)
心血管死亡	1.3 (0.6-3.2)	1.4 (1.2-1.8)
末期腎不全	3.1 (1.1-8.3)	3.4 (1.6-7.2)
急性腎障害	1.8 (1.4-2.2)	2.0 (1.8-2.3)
腎臓病の進行	2.5 (0.8-8.1)	3.4 (1.9-5.9)

Levey AS et al: Kidney Int. 2011; 80 (1): 17-28

### 高齢者の腎機能の低下速度

高齢者の腎機能低下速度は若者と比較して速いかどうかは臨床的に重要である。10年の間隔を持って測定された血清Cr値から計算した一般住民のGFR低下速度を図2に示す<sup>9)</sup>。日本人の平均腎機能低下速度は0.36 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>である。図2に示すように、腎機能低下速度は年齢によってあまり大きな差はなく、高齢者の腎機能低下速度が速いというわけではない。若者はGFRが50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満になると腎機能低下速度は約2倍速くなる<sup>9)</sup>が、高齢者ではGFRが40 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満までは腎機能低下速度は有意に早くは

ならない。

高齢者を個別に見ると腎機能においても個人差が大きくなることが知られている。Baltimore Longitudinal study of agingの結果からは、高齢者の腎機能は3つのカテゴリーに分かれることが示されている。年齢とともに急速に腎機能が低下する群、腎機能が緩やかに低下する群、そして、全く腎機能が低下しない群である(図3)<sup>10)</sup>。

わが国の腎移植ドナー候補者のGFRを実測した結果を図4に示す<sup>11)</sup>が、GFR 100 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上の70歳以上の方がいることがわかる。

このように、高齢者では個人差が大きいため、Cr値より推定するよりもクレアチニクリアランスなどで

表3 日本人のGFR 推算式

式	計算式	日本人係数
日本人の式 (3項目)	$194 \times (\text{SCr})^{-1.094} \times (\text{年齢})^{-0.287} (\times 0.739 \text{ 女性の場合})$	日本人係数 0.808
日本人の式 (5項目)	$142 \times (\text{SCr})^{-0.923} \times (\text{年齢})^{-0.185} \times \text{Alb}^{0.414} \times \text{BUN}^{-0.233} (\times 0.772 \text{ 女性の場合})$	
IDMS-MDRD の式	$175 \times (\text{SCr})^{-1.154} \times (\text{年齢})^{-0.203} (\times 0.742 \text{ 女性の場合})$	
CKD-EPI の式	男性: $\text{SCr} \leq 0.9 \text{ mg/dl}$ eGFR = $141 (\text{SCr}/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{\text{年齢}}$ $\text{SCr} > 0.9 \text{ mg/dl}$ eGFR = $141 (\text{SCr}/0.9)^{-1.209} \times 0.993^{\text{年齢}}$ 女性: $\text{SCr} \leq 0.7 \text{ mg/dl}$ eGFR = $144 (\text{SCr}/0.7)^{-0.329} \times 0.993^{\text{年齢}}$ $\text{SCr} > 0.7 \text{ mg/dl}$ eGFR = $144 (\text{SCr}/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{\text{年齢}}$	
Cockcroft-Gault の式	$(140 - \text{Age}) \times (\text{体重})/72 \times \text{SCr} (\times 0.85 \text{ 女性の場合})$	日本人係数 0.813
Cystatin-C の式	男性 eGFR <sub>cys</sub> (mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ) = $(104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}}) - 8$ 女性 eGFR <sub>cys</sub> (mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ) = $(104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}} \times 0.929) - 8$	日本人係数 0.789

GFR の単位は Cockcroft-Gault の式は ml/min, 他は ml/min/1.73 m<sup>2</sup>  
 これらの推算式は年齢が 80 歳未満の CKD 患者の実測 GFR と血清 Cr 値あるいは血清シスタチン C 値から計算されたものであり, 80 歳以上の患者の腎機能が正確に推定できるかどうかは不明である点に注意が必要である。

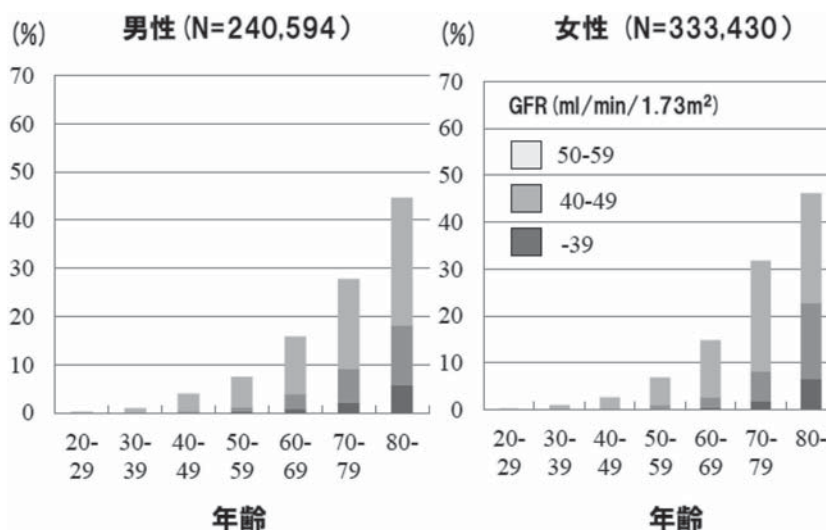


図1 性別・年齢別 CKD 患者の分布 (Imai E, CEN 2009, 文献 8 より引用)  
 加齢とともに CKD 患者数は増加していく。

GFR を実測することが望ましい。筋肉量が低下した高齢の患者では、血清 Cr 値が低下するため GFR を誤って高く評価してしまうこともある。GFR を実測できない場合にはシスタチン C による推算で GFR を確認することが推奨される。

### 高齢者で注意すべき疾患

高齢者に多い腎疾患を示す(表 4)<sup>7)</sup>。高齢者のネフローゼ症候群で最も多いのは膜性腎症で 54.8% を占める(表 5)<sup>12)</sup>。また、微小変化型ネフローゼ症候群は、必ずしも青壮年に多いものではなく、高齢者においてもネフロー

ゼ症候群の約 20% は微小変化型である。

高齢者で予後が悪いために注意すべき疾患としては、ANCA 関連腎炎、アミロイドーシスがある。2~3 カ月の間に急に腎機能が低下してきた患者や CRP が高い患者では ANCA 関連腎炎の可能性を疑い、ANCA 抗体価を測定する。また、肺出血病変や下肢の紫斑の確認も重要である。検尿試験紙で尿蛋白が軽度の場合もあるが、アミロイドの沈着による腎障害であるアミロイドーシスは高齢者に見逃してはならない疾患である。

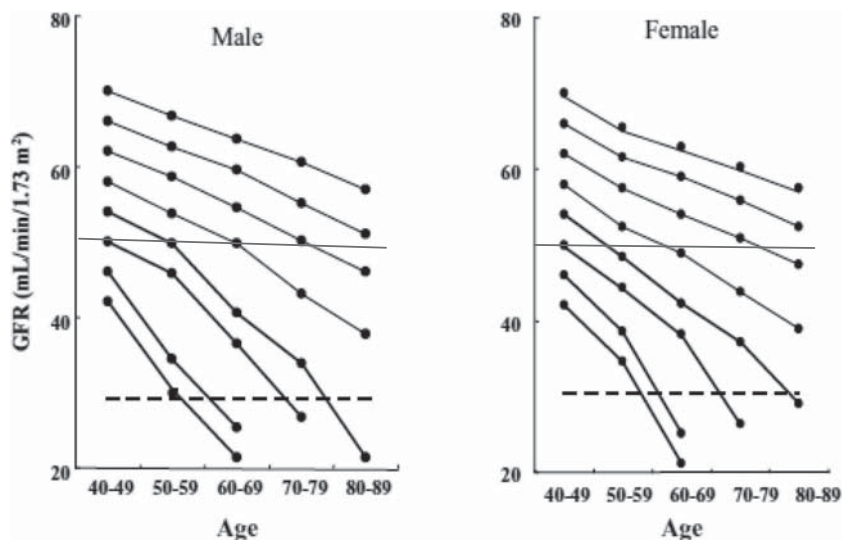


図2 年齢別腎機能別腎機能低下速度 (Imai E, Hyperten Res 2008 文献9より引用)

年齢別腎機能低下速度 (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )				
年齢	40代	50代	60代	70代
男性	0.35	0.31	0.37	0.42
女性	0.41	0.31	0.32	0.39

## 治療の実際

保存期腎不全において治療を行うべきポイントは以下に示す項目である。高齢者においては目標数値にこだわらず、個々の患者の状態に合わせて、個別に管理目標を設定することが必要である。

### 1. 降圧治療

24時間血圧測定で収縮期血圧 130 mmHg 以上を高血圧と定義すると CKD 患者の 57% は高血圧を合併している<sup>13)</sup>。また、高血圧の患者の 50% 以上が仮面高血圧である (図5)。すなわち、CKD 患者の血圧を管理するためには家庭での血圧測定が必須となる。CKD 患者に家庭血圧を測定してもらうことが降圧治療の第一歩である。

CKD 患者における血圧管理の目的は、CKD の進行を抑制するためと、高血圧の合併症である脳卒中、心不全等の心血管疾患の発症抑制にある。特にわが国に多い脳卒中の発症を抑制するためには、厳格な降圧が望ましい。糖尿病患者の降圧を 140 mmHg 未満と 120 mmHg 未満と比較した ACCORD-BP では、対象に約 40% のアルブミン尿を有する CKD 患者が含まれるが、120 mmHg 未満を目指した患者群で、CVD イベントには差がなかったが、脳卒中は有意に抑制された<sup>14)</sup>。また、ACCORD を含む糖尿病患者に対する 13 の RCT をメタ解析した結果からも収縮期血圧 130 mmHg 未満に降圧された患

者では、CVD の抑制はないが、脳卒中のリスクは抑制された<sup>15)</sup>。顕性アルブミン尿患者に対する RCT である IDNT のサブ解析では、腎イベントは収縮期血圧が低い方が抑制されるが、死亡率は収縮期血圧 120~130 mmHg で最も低く、120 mmHg 以下では上昇すると報告されている<sup>16)</sup>。

非糖尿病 CKD 患者での RCT は、MDRD<sup>17)</sup>、AASK<sup>18)</sup>、REIN-2<sup>19)</sup>が報告されているが、130/80 mmHg 以下を目指した厳格な降圧を行っても腎アウトカムのリスクは減少しなかった。しかし、サブ解析では尿蛋白陽性患者では、130 mmHg 未満への厳格な降圧により腎機能の低下は抑制されることが示されている<sup>20)~23)</sup>。また、11 の RCT のメタ解析でも厳格な降圧が腎機能低下抑制に有効ことが示されている<sup>24)</sup>。これらの結果、高血圧を合併する CKD 患者の降圧目標は、2014 年の日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン 2014<sup>25)</sup>、2013 年の日本腎臓学会のエビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン<sup>26)</sup>において表6のように決められている。従来の 130/80 mmHg 未満、(尿蛋白 1 g/日以上で 125/75 mmHg 未満)よりも緩和された<sup>27)</sup>。

#### a. 高齢者の降圧目標

高齢者にもガイドラインで示された一般成人に対する降圧治療を適応すべきであろうか？高齢者の降圧目標は各ガイドラインで示されているが、その内容には差がある (表7)。高血圧ガイドラインである JNC-8<sup>28)</sup>や ESC/

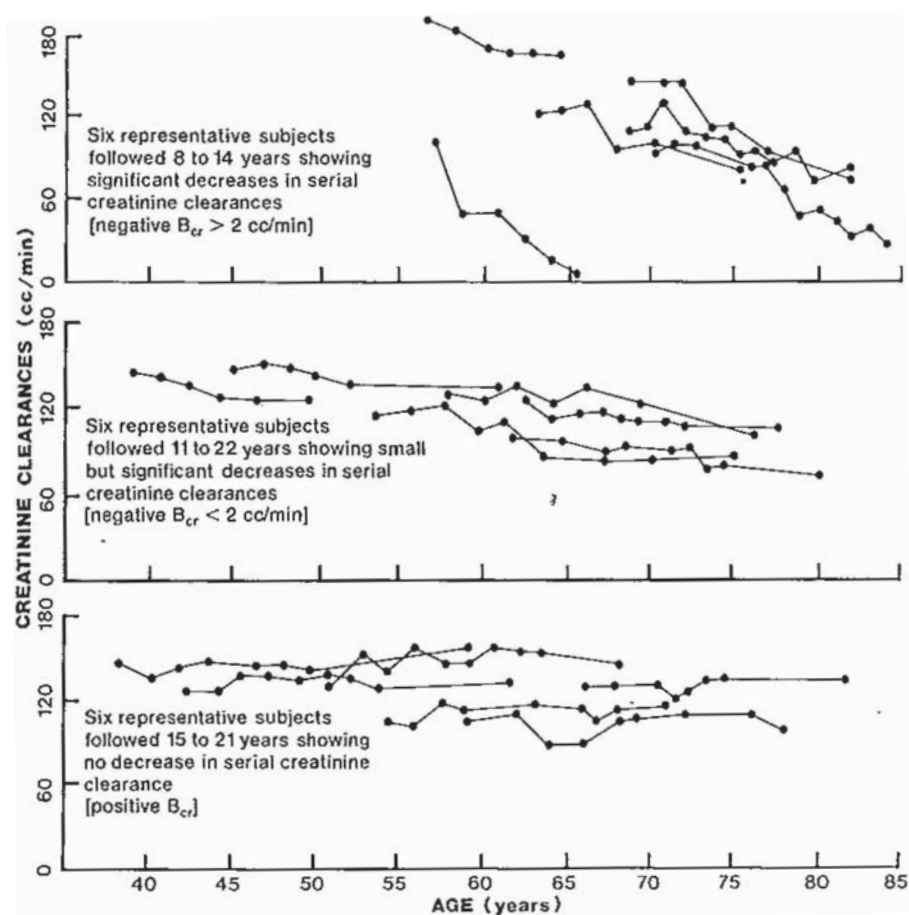


図3 高齢者の腎機能の低下のパターン

年齢とともに急速に腎機能が低下する群，腎機能が緩やかに低下する群，そして，全く腎機能が低下しない群に分かれる。(J Am Geriatr Soc. 1985 ; 33 (4) : 278-85, 文献10より引用)

表4 高齢者に多い腎疾患

	一次性	二次性	泌尿器科疾患
糸球体疾患	膜性腎症 微小変異型ネフローゼ症候群 巣状分節性糸球体硬化症 IgA 腎症	糖尿病性腎症 顕微鏡的多発血管炎 (ANCA 関連血管炎) 腎アミロイドーシス 肝炎ウイルス関連腎炎	
血管性疾患		高血圧性腎症 (腎硬化症) 腎動脈狭窄症 (動脈硬化症) コレステロール塞栓症 虚血性腎症	
尿細管間質疾患・他	慢性間質性腎炎	骨髄腫腎 痛風腎 薬剤性腎障害	前立腺肥大症 (腎後性腎不全) 尿路結石 腎尿路悪性腫瘍

CKD 診療ガイド 2012 文献7より引用



表5 高齢者のネフローゼ症候群の病理所見 (Clin Exp Nephrol. 2012 Dec;16 (6):903-20 文献12より引用)

一次ネフローゼ症候群	症例数 (%)
N=438 男性226名 女性212名 年齢中央値 73歳(65-88歳)	
病理分類	
膜性腎症	240 (54.8%)
微小変化型	55 (19.4%)
巣状分節性糸球体硬化症	45 (10.3%)
膜性増殖性糸球体腎炎 I型 III型	37 ( 8.4%)
メサンギウム増殖性糸球体腎炎	12 ( 2.7%)
半月体形成性糸球体腎炎	9 ( 2.1%)
管内増殖性糸球体腎炎	6 ( 1.4%)
硬化性腎炎	1 ( 0.2%)
その他	3 ( 0.7%)

ESH2013<sup>29)</sup>では、150/90 mmHg未満を高齢者の降圧目標としている。すなわち、140 mmHg台の血圧はよしとするとのメッセージである。KDIGOのCKD患者の高血圧ガイドラインはCKD合併高齢者の降圧目標は個別に定めるべきであるとし、統一した降圧目標を置くことはできないとしている<sup>30)</sup>。日本高血圧学会のガイドラインは、65~74歳の降圧目標は140/90 mmHg未満、75歳以上の高齢者の降圧目標は150/90 mmHg未満とし、CKD合併高齢者では、忍容性がある場合のみ140/90 mmHg未満を目指すことでさらに予後を改善できるとした<sup>25)</sup>。これは、日本で行われたRCTであるJATOS、VALISHで、140 mmHg未満を目指した群と、140~159 mmHgあるいは140~149 mmHgを目指して降圧した

表6 CKD患者の降圧目標と第一選択薬

		降圧目標	第一選択薬
糖尿病		130/80 mmHg未満	ACE阻害薬, ARB
非糖尿病	蛋白尿あり	130/80 mmHg未満	ACE阻害薬, ARB
	蛋白尿なし	140/90 mmHg未満	Ca拮抗薬, RAS阻害薬, 利尿薬

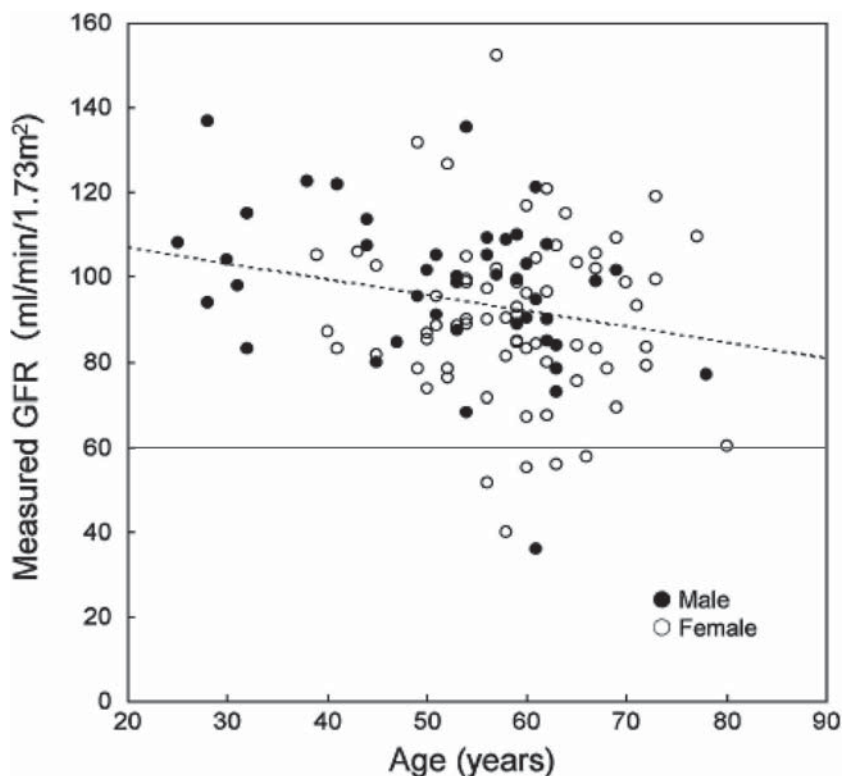


図4 わが国の腎移植ドナー候補者の実測GFR (Clin Exp Nephrol. 2012;16 (3):415-20. 文献11より引用)  
高齢者の腎機能は必ずしも低下しておるわけではない。70歳以上でもGFR100 mL/min以上のドナーがいる。

表7 高齢者の降圧目標 (mmHg)

	CKD 診療 ガイドライン 2013	日本高血圧学会 高血圧診療 ガイドライン 2014	KDIGO 高血圧 合併 CKD 患者の 治療ガイドライン 2012	ESH/ESH 高血圧 ガイドライン 2013	JNC-8 2014
尿蛋白- 糖尿病-	<140/90	65 歳～74 歳 <140/90	個別化	140～150	<150/90
尿蛋白+ 糖尿病-	<130/80				
尿蛋白- 糖尿病+	<130/80	75 歳以上 <150/90			
尿蛋白+ 糖尿病+	<130/80				

群で心血管イベントの発症、有害事象発症に差がなかったことによる<sup>31)32)</sup>。JATOS のサブ解析からは、腎保護作用は 160 mmHg 未満の降圧で認められることも報告されており<sup>33)</sup>、一般成人の CKD 患者の降圧目標よりも高値でもよいという可能性を示唆する。また、6m 歩行を完遂できない高齢者は降圧薬治療による予後改善が期待できないことも示されている<sup>25)</sup>。しかし、エビデンスとしては十分ではなく、日本人には脳卒中の発症率が高いことから、降圧目標を高く設定することには抵抗がある。したがって、尿蛋白や糖尿病を合併する CKD 患者の場合には、高齢者の降圧目標 15/90 mmHg 未満をまず達成し、忍容性がある場合に 130/80 mmHg 未満を目指すことを推奨している。日本腎臓学会の CKD 診療ガイドライン 2013 では、高齢者には緩徐な降圧を奨めるとするも、CKD 患者と同じ目標値となっている<sup>26)</sup>。

血圧は季節により変動する<sup>34)</sup>。夏季には高齢者は脱水や過剰降圧による低血圧、さらには臓器障害から急性腎障害に至ることがあり、高齢者の降圧治療については配慮が必要である<sup>35)</sup>。過剰治療を避ける一つの目標として、薬剤を使用した収縮期血圧の 110 mmHg 未満への降圧を避けることを CKD 診療ガイド 2012 では提唱している<sup>7)</sup>。

#### b. 第一選択薬

糖尿病患者では、アルブミン尿の有無にかかわらず、ACE 阻害薬、ARB を使用する。これは RAS 阻害によりアルブミン尿の発症抑制、増加阻止、末期腎不全抑制につながるエビデンスが豊富にあるためである<sup>36)~41)</sup>。したがって、これまでにガイドラインでは、CKD 患者の降圧薬は ACE 阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) を第一選択薬としてきた。しかし、AASK の結果から尿蛋白がない場合に ACE 阻害薬の優位性が認められないため<sup>18)</sup>、非糖尿病患者で尿蛋白を認めない場合

には第一選択薬は Ca 拮抗薬、利尿薬、ACE 阻害薬、ARB のいずれでもよいことに変更された<sup>26)</sup>。一方、糖尿病患者および蛋白尿 0.15 g/日以上 (アルブミン尿 30 mg/日以上) の蛋白尿を有する患者において第一選択の降圧薬は ACE 阻害薬と ARB である<sup>26)</sup>。降圧薬の併用に関しては、RAS 阻害薬に、2 次選択薬として、Ca 拮抗薬、利尿薬が推奨されている<sup>25)26)</sup>。ACE 阻害薬と ARB の併用に関しては腎アウトカムのリスクが上昇することが報告されている<sup>42)43)</sup>。

一方、高齢者においては十分なエビデンスはないが、JATOS 研究の結果は Ca 拮抗薬が腎機能低下を抑制したことが示されている<sup>31)</sup>。また、英国の NICE は、55 歳以上は Ca 拮抗薬を使用することを推奨している<sup>44)</sup>。ESH/ESC ガイドラインは収縮期高血圧患者には Ca 拮抗薬、利尿薬を第一選択薬としている<sup>29)</sup>。CKD 診療ガイドライン 2013 では、高血圧を伴う CKD 患者には Ca 拮抗薬、利尿薬、RAS 阻害薬を第一選択薬としている<sup>26)</sup>。高血圧治療ガイドライン 2014 でも、Ca 拮抗薬、利尿薬、RAS 阻害薬を同等レベルで第一選択薬としている<sup>25)</sup>。

#### 2. 血糖管理

糖尿病性腎症の発症を抑制するため、糖尿病患者では血糖を HbA1c7.0% (NGSP) 未満に管理する。CKD 患者においてもアルブミン尿までの早期腎症においては基本的にはこの考えが支持されている<sup>26)45)</sup>。DCCT では 1 型糖尿病患者の HbA1c を 7% に 6.5 年間維持することで、9% に維持した通常治療群と比較して、微量アルブミン尿の発症が 34% 低減、顕性アルブミン尿への進展が 56% 抑制された<sup>46)</sup>。さらに介入試験終了後 7~8 年追跡調査を行った結果、腎症の発症は 59% 抑制され、顕性アルブミン尿の発症も 84% 抑制されている<sup>46)</sup>。2 型糖尿病においても、Kumamoto 研究<sup>48)</sup>、UKPDS33<sup>49)</sup>、ACCORD<sup>50)</sup>、ADVANCE<sup>51)</sup>で HbA1c を 7% 未満に厳格に

表8 アメリカ糖尿病学会/アメリカ老年病学会 (ADA/AGS) による高齢糖尿病患者の管理目標

患者の特徴/健康状態	治療根拠	HbA1c 目標値	空腹時 血糖値	就寝時 血糖値	血圧	脂質への介入
健康	余命が長い	<7.5%	90-130 mg/dl	90-150 mg/dl	<140/80 mmHg	禁忌や忍容性の問題が なければスタチン使用
複数の慢性疾患を合併、もしくは日常生活関連動作の低下、もしくは軽度の認知症	余命が中等度	<8.0%	90-150 mg/dl	100-180 mg/dl	<140/80 mmHg	同上
長期の治療、あるいは末期の慢性疾患、あるいは中等度の認知機能低下	余命が限定的であり、治療による利益は不明	<8.5%	100-180 mg/dl	110-200 mg/dl	<150/90 mmHg	スタチンによって得られる利益を考慮

Diabetes Care 35: 2657, 2012

コントロールすることにより、腎症の進展抑制が認められている。

顕性腎症患者においては、血糖コントロールを厳格に行っても腎症の進展を抑制できるかは明確ではない。また、血糖コントロールがCKD患者のCVDの発症を抑制するかを検討した研究はない。

高齢者の血糖管理に関するエビデンスはきわめて薄い。日本糖尿病学会の科学的根拠に基づく糖尿病治療ガイドライン2013では、高齢者の血糖管理は、生命予後、糖尿病の状態、日常生活機能、認知機能、うつ状態、社会、経済的状态、QOLを総合的に評価して行うように記載されている<sup>45)</sup>。

高齢者の血糖管理目標は各ガイドラインでさまざまである。高齢者の血糖管理で最も重要なのは低血糖を繰り返すことによる生命予後の悪化である。高血糖の管理よりも低血糖を起こさない管理が重要である。

CKD診療ガイドライン2013では、血糖管理目標をHbA1c8.2%未満とし<sup>26)</sup>、この根拠としてTanakaらの60~75歳の2型糖尿病患者の観察研究の結果を示している<sup>52)</sup>。糖尿病治療ガイドライン2013では、空腹時血糖140mg/dL未満、およびHbA1c7.4%未満としている<sup>45)</sup>。また、HbA1c6.4%未満にしないことが死亡率を上昇させないとしている<sup>45)</sup>。アメリカ糖尿病学会のコンセンサスレポートにおいては、高齢者の状況に応じて目標血糖値は変わるとして、表8を示している<sup>53)</sup>。高齢者の虚弱性に関して合併症や認知能力の違いから3つに分類し、正常者では、HbA1c7.5%未満、中等度の脆弱性では、HbA1c8.0%未満、高度の脆弱性を有する患者では、HbA1c8.5%未満を推奨している<sup>53)</sup>。

糖尿病合併CKD患者で、ステージG4~G5では慎重投与や禁忌となる糖尿病治療薬に注意が必要である<sup>7)</sup>。ビッグアナイド薬はGFR45mL/min未満では減量が必要であり、30mL/min未満では禁忌である。DPP-4阻害薬もシタグリブチン、アログリブチン、アナグリブチン、

サキサグリブチンは減量が必要である。一方、ビルダグリブチン、リナグリブチン、テネリグリブチンは減量の必要はない。SU薬やチアゾリジン薬はGFR30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満では禁忌である。

### 3. 脂質管理

一般住民において、LDLコレステロール値は心血管疾患の発症と関連することが知られている。スタチンの使用はLDL-Cを低下させるとともに心血管イベントを抑制する。当初は、スタチンによる心血管疾患の抑制はLDL-Cの低下に基づくと考えられてきたが、実際にはLDL-Cの値に関係なく、心血管疾患の抑制が認められる。また、スタチンによる有益性はアルブミン尿の有無にかかわらず認められている。これらの結果からKDIGOのCKD患者の脂質に関するガイドラインでは、50歳以上のCKD患者にはスタチンを投与することを強く推奨している<sup>54)</sup>。これはシンバスタチンとエゼチミブの併用の有効性を6,247名のCKD患者で検討し、透析患者以外ではスタチンを使用することにより心血管疾患の発症を17%有意に抑制できたとするSHARP<sup>55)</sup>によるところが大きい。しかし、スタチンの腎保護作用はSHARPでも確認できなかった。透析患者に対するスタチンの有効性はSHARP、AURORA<sup>56)</sup>、4D<sup>57)</sup>ともに認められていない。KDIGOガイドラインでは、透析開始時に新たにスタチンを開始することを推奨していない。しかし、スタチンを使用している患者の中断する必要はないとしている。

一方、わが国の動脈硬化性疾患予防ガイドライン<sup>58)</sup>では、NIPPON DATA 80の観察研究の結果から、心血管疾患発症の絶対リスクを評価し、管理区分に応じたLDLコレステロール値で管理することが決められた。糖尿病、CKD患者は全てカテゴリーIIIになり、1次予防はLDLコレステロール120mg/dL、2次予防はLDL100mg/dLまで低下させることを推奨している。CKD診療ガイドライン2013では、このガイドラインに準じて同じ推奨



表9 腎性貧血の治療に関するガイドラインの比較

指針	目標 Hb 値	治療開始 Hb 値
2008 日本透析医学会	11 g/dL 以上. 13 g/dL を超える場合は減量・休薬を考慮 <sup>*1</sup> .	11 g/dL 未満
2012 CKD 診療ガイド	10 ~ 12 g/dL. 12 g/dL を超えないように配慮. 13 g/dL 以上にはしない.	10 g/dL 以下
2012 KDIGO ガイドライン	10 ~ 11.5 g/dL <sup>*2</sup> . 13 g/dL を超えないようにする.	10 g/dL 未満 <sup>*3</sup>

CKD 診療ガイドライン 2013 より引用

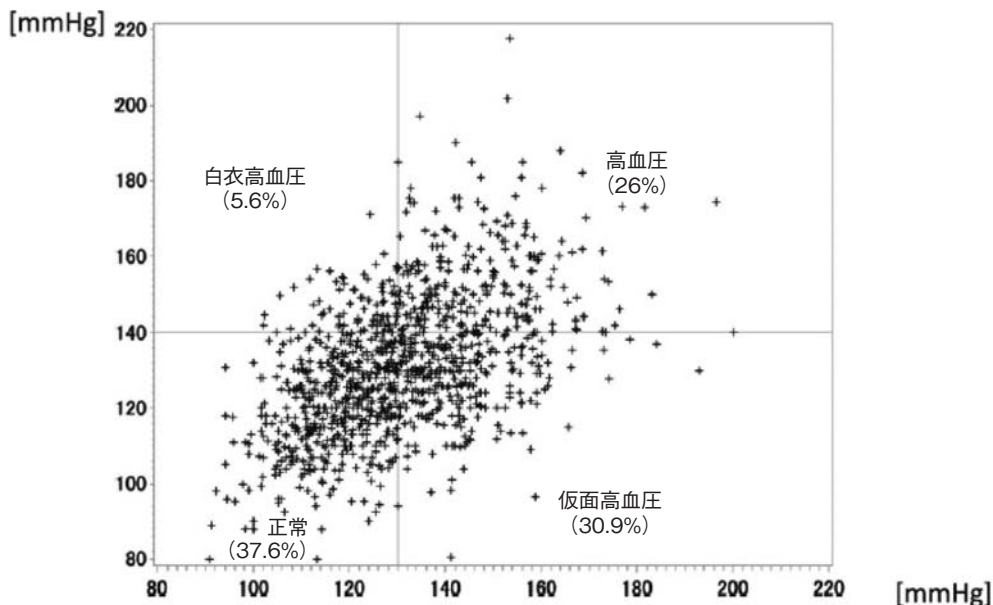


図5 CKD 患者の高血圧分類 (Clin J Am Soc Nephrol. 2013 May ; 8 (5) : 721-30, 文献 13 より引用)  
CKD 患者は仮面高血圧が多い.

を行っている<sup>26)</sup>. 高齢者に関しても、スタチンの使用が、高齢者の腎機能障害の抑制し、また、CVDの合併を抑制する可能性があり、C1レベルでの推奨となっている。

#### 4. 貧血の治療

Hb11 g/dL 未満を貧血と定義すると、CKD 患者の 32.3% に貧血を合併することが報告されている<sup>59)</sup>. 腎性貧血の診断には、消化管出血などを除外し、フェリチン 100 ng/mL 以上、または TSAT20% 以上で鉄が不足していないことを確認する<sup>7)</sup>. 鉄欠乏はCKD 患者においても起こり、鉄が不足していると赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis stimulating agent : ESA) に対する抵抗性となる。適切な鉄剤の補充が必要である。一方、鉄剤を静脈投与することは、酸化ストレスをきたす可能性、感染の増悪の可能性が示唆されている。

TREAT で 2 型糖尿病患者において ESA を使用して Hb13 g/dL をめざした治療により脳梗塞の発症が有意増加したことから<sup>60)</sup>, Hb13 g/dL 以上に保つことは避け

る。CKD 患者の貧血治療の目標は各ガイドラインにより異なっている (表 9)。KDIGO の CKD 患者の貧血治療ガイドラインでは、Hb10 g/dL 未満でのエリスロポエチン製剤の使用開始、ならびに治療目標 Hb10~11.5 g/dL を推奨している<sup>61)</sup>. Tsubakihara らは、Hb11~13 g/dL と Hb9~11 g/dL の 2 群を比較し、11~13 g/dL が腎保護作用に優れる可能性を示すデータを示した<sup>62)</sup>. この結果を加えると日本人の腎性貧血の治療目標 Hb 値は 10~12 g/dL が推奨される<sup>7)</sup>.

高齢者における検討はないため、高齢者の腎性貧血治療の目標 Hb 値は明らかではないが、一般成人と同様で良いと考えられる。

#### 5. 骨ミネラル代謝

CKD 患者でも透析患者同様、血清 P 値が 1 mg/dL 上昇すると総死亡リスクが 29% 上昇する<sup>63)</sup>. 高 P 血症がなぜ死亡率を上昇させるか、その原因はまだ明らかではないが、一つの仮説として高 P 血症が出る前に上昇す

る FGF23 が注目されている<sup>64</sup>。FGF23 の上昇は心肥大を起こす可能性が示唆されている<sup>65</sup>。CKD ステージ G3a より、血清 P, Ca, PTH, ALP のモニターを行い、基準値内に維持するよう、適切な治療を行う<sup>7</sup>。特に、血清 P 値は 4.5 mg/dL 以下、iPTH 65 pg/mL 以下を目標として、リン吸着薬、ビタミン D を使用した治療を行うことを推奨する<sup>7</sup>。高齢者においても同様の管理が推奨される。

高齢者においては、骨粗鬆症の合併が多い。骨粗鬆症治療薬は腎排泄性であることから、CKD ステージが進行した患者において使用する上で注意が必要である。リセドネートを平均年齢 75 歳の高齢者に投与した 9 つの RCT のメタ解析の結果、Ccr30 未満、Ccr30~50、Ccr50~80 以上のいずれの群においても、骨密度の維持、骨折発症率の低下を認めたが、有害事象には差がなかったことが報告されている<sup>66</sup>。GFR30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以下の CKD 患者においてもリセドネートによる治療が可能である。

#### 6. 尿酸管理

高尿酸血症は血清尿酸値 7.0 mg/dL 以上と定義される。腎機能低下に伴って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。高尿酸血症治療を行う時には腎排泄性の薬剤には注意が必要である。アロプリノールは腎機能低下患者には減量が必要である。

CKD に合併する高尿酸血症をアロプリノールにて治療すると腎疾患の進行が抑制されたとする報告がある<sup>67,68</sup>。しかしながら、アロプリノールの効果は尿酸低下作用によるものか、酸化ストレスを低下させることによるものかは明らかになっていない。現在行われているフェブキソスタットによる FEATHER 研究の結果が期待される。

一方、痛風などの症候性高尿酸血症については、尿酸生成抑制薬による治療が必要であり、血清尿酸値 6.0 mg/dL 未満を目標に尿酸生成抑制薬による治療が必要である。

高齢者においても一般成人と治療法は変わらない。

#### 7. 代謝性アシドーシス

代謝性アシドーシスは腎機能低下を促進する可能性が示されており、重曹などのアルカリ化薬で治療することにより、腎機能低下速度が減弱することが報告されている<sup>69~71</sup>。血清 Na-Cl 値が 32 未満の場合には重曹による治療を行うことが推奨されている。

高齢者における指針はないが、治療に関しては同様でよい。

#### 8. 蛋白摂取制限

蛋白質摂取制限は、末期腎不全への進行を抑制することが示されている<sup>72~74</sup>。腎機能低下速度をアウトカムとした場合には腎機能低下速度は年間 0.53 mL/min 抑制する<sup>75</sup>。

蛋白摂取量は CKD ステージ G3a までは、過食に注意するだけで、蛋白制限は不要である。蛋白制限は尿毒症毒素の蓄積抑制やリン摂取制限にもつながるので、GFR 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満では 0.6~0.8 g/kg/day 程度の抑制を行う。ここで体重は BMI22 を基に標準体重を使用する。

高齢者における蛋白質摂取制限は、成人と同様に意義があると考えられる。しかし、その適応は、患者の食思不振を招き、低栄養になりやすいので、注意が必要である。実際の蛋白摂取量を蓄尿から計算して、制限が過剰とならないように指導することが望ましい。

#### 9. 禁煙

一般住民の調査で、喫煙は蛋白尿出現、GFR 低下、CKD 発症と関連することが示されている<sup>76~78</sup>。特に 20 本以上喫煙すると CKD 発症リスクが 2.3 倍になることが示されている<sup>79</sup>。また、禁煙することにより糖尿病患者でのアルブミン尿の減少<sup>80</sup>、腎機能低下速度の抑制が報告されている<sup>81,82</sup>。禁煙を指導する。高齢者においても禁煙は腎機能低下抑制と関連していることが報告されている<sup>83</sup>。

#### 10. 腎代替療法の導入

腎機能が低下し、末期腎不全の状態になると生命維持のために腎代替療法 (renal replacement therapy ; RRT) が必要となる。わが国の RRT で最も多い血液透析導入時の平均年齢は 68 歳であり<sup>84</sup>、RRT 選択はまさに高齢者の CKD の中心的な課題となっている。RRT には腎移植、血液透析、腹膜透析 (CAPD) の 3 つの方法があり、患者とその家族には 3 つの RRT に関して説明がなされなくてはならない。わが国の新規導入患者の RRT 選択は約 92% が血液透析であり、CAPD は約 5%、腎移植は約 3% である<sup>84</sup>。尿毒症症状が出現してくる前の段階で RRT のいずれかの手段をとるか、家族を交えて相談し、患者からインフォームドコンセントを得る必要がある。また、後述するように非導入という選択もありうる。

##### a) 腎代替療法の導入時期について

2013 年に日本透析医学会から維持血液透析ガイドライン：血液透析導入が出版され、透析導入時期についての見直しが行われた<sup>85</sup>。

透析導入を遅らせるだけでなく、透析導入後の生命予

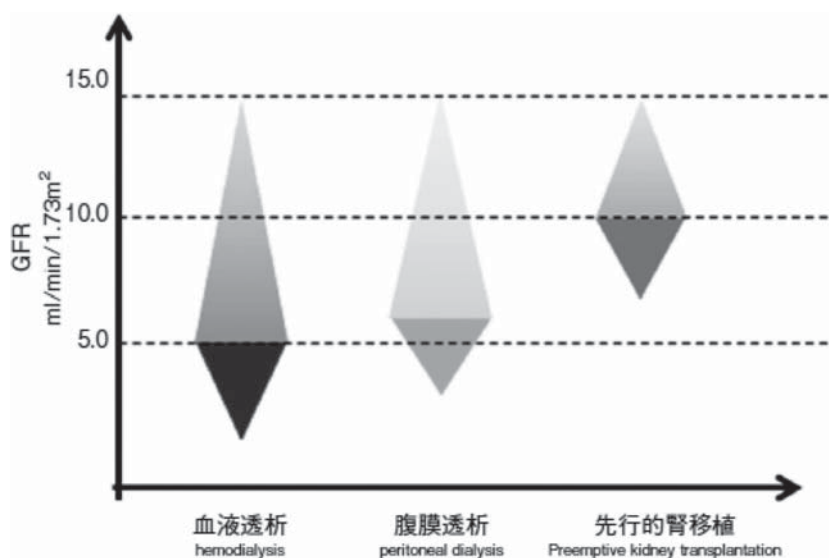


図6 腎代替療法の導入時期（日本透析医学会：維持血液透析ガイドライン 2013 より引用）

後の観点からも GFR $50\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ 未満になると腎臓専門医に紹介することが望ましい<sup>7)</sup>。70歳以上の高齢者では $40\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ 未満での紹介でもよい<sup>7)</sup>。透析導入前に腎専門医による治療を一定期間受けることが推奨されている<sup>85)</sup>。これは、腎臓専門医に長期間受診(3~6カ月以上)した方が透析導入後の生命予後が良いと報告されているからである<sup>86)~88)</sup>。また、血液透析を選択した場合には透析用の自己血管使用皮下動静脈瘻作成を1カ月前に行うことが必要である<sup>85)</sup>。腹膜透析を選択した場合にも腹膜透析用のカテーテルを1カ月前に留置する必要がある<sup>89)</sup>。

透析導入の時期の判断は、十分な保存療法を行っても進行性に腎機能の悪化を認め、GFR $15\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ 未満になった時点で行う。ただし、実際の透析導入は、腎不全徴候、日常生活の活動性、栄養状態を総合的に判断して、それらが透析療法以外に回避出来ない時に決定する。欧州のERA-EDTAレジストリーのコホートでは透析導入時のeGFR $8\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ 未満群で死亡率が低い<sup>90)</sup>。また、米国のUSRDSレジストリーのコホート研究でもeGFR $5\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ 以下群で死亡率が低いことが示されている<sup>91)</sup>。透析導入時期に関する唯一のRCTであるIDEALの結果は、eGFR $10\sim 14\text{ mL}/\text{min}$ で導入する早期導入群とeGFR $5\sim 7\text{ mL}/\text{min}$ で導入した晚期入群で比較された。両群で死亡率に差がなかったため、無症状の場合にGFR $10\sim 14\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ で導入することは望ましくないことが示された<sup>92)</sup>。論文の結論としては、GFR $7\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ 未満での導入を推奨している。

嘔気・嘔吐、食欲低下などの消化器症状、起坐呼吸などの肺水腫があれば、躊躇せず血液透析導入を行う。しかし、日本透析医学会の統計調査の結果はGFR $<8\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ までは保存的に治療した方が血液透析導入後の生命予後は良好であることが示されている<sup>93)</sup>。ただし、腎不全徴候がなくても、透析導入後の予後の観点からはGFR $<2\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ までには血液透析を導入することが望ましい<sup>93)</sup>。

透析医学会の腹膜透析ガイドラインでは、CAPDでは、CKDステージ5で保存的治療に抵抗性の尿毒症症状を呈した例（絶対的対象）、残存腎機能の維持が期待されるため、痔核症状がなくてもGFR $<6\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ に至った例（相対的対象）は導入することを推奨している<sup>89)</sup>。これはCAPDが残存腎機能に依存した治療であることから、残存腎機能が保たれているうちに導入する必要があるという考え方である。

先行的腎移植では、全身麻酔下での手術が必要であり、GFR $<15\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ 未満で行うことが一般的であり、GFR $10\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ 程度で移植することが多い。

それぞれのRRTの開始する時期についてイメージ図を示す(図6)。

#### b) 透析非導入

透析が必要な状態になっても、透析導入を拒否される場合がある。多くの場合、尿毒症が進行するとその苦痛から透析を受けることを受諾することが多い。しかしながら、稀に透析を拒否され、亡くられる場合がある。透析非導入に関しては、患者とその家族に担当医が、個別に対応しているのが現状である。

表 10 患者または家族に対して維持透析非導入・中断の提案を考慮すべき状態(文献 100 より引用)

1. 非尿毒症性認知症
2. 転移性または切除不能な固形腫もしくは治療不応性の血液悪性腫瘍
3. 肝・心・肺炎患の末期状態: ベッド上臥位か車椅子の生活で、日常動作にも介助が必要な状態
4. 日常の活動や運動能を著しく制限する不可逆性の神経系の疾患: 脳卒中、低酸素脳症
5. 生命の危機を伴う多臓器不全
6. 毎回の透析時にブラッドアクセスを維持するために薬剤による鎮静や器具による制動を必要とする場合

表 11 透析への適正導入および透析中止に関する共同の意思決定 (文献 102 より引用) (Renal Physicians Association 2010 より抜粋)

勧告 1: 共同の意思決定

患者+医師+家族, 代理判断 (法的代理人+医師)

勧告 5: 透析の非導入または透析中止

1. 患者の強い意思表示
2. 事前指示書の存在
3. 患者が意思表示能を欠如 法的代理人
4. 思考力・感覚・目的行動・自己および他者の認識欠如となるような不可逆的かつ重篤な神経学的障害

勧告 6: きわめて予後不良な患者であるか、あるいは、透析が安全に施行できない状態の患者であれば、透析の断念を考慮する

勧告 7: 期間限定の透析試行

透析を要するが予後が不確実で透析開始のコンセンサスに達していない患者

勧告 9: 適切な緩和ケアの提供

非透析患者のアウトカムを改善するために、緩和ケアを提案する

表 12 「維持血液透析の見合わせ」について検討する状態 (文献 101 より引用)

1. 維持血液透析を安全に施行することが困難であり、患者の生命を著しく損なう危険性が高い場合など
  - ① 生命維持が極めて困難な循環・呼吸状態などの多臓器不全や持続低血圧など、維持血液透析実施がかえって生命に危険な病態が存在
  - ② 維持血液透析実施のたびに、器具による抑制および薬物による鎮静をしなければ、バスキュラーアクセスと透析回路を維持して安全に体外循環を実施できない
2. 患者の全身状態が極めて不良であり、かつ「維持血液透析の見合わせ」に関して患者自身の意思が明示されている場合、または、家族が患者の意志を推定できる場合
  - ① 脳血管障害や頭部外傷の後遺症など、重篤な脳機能障害のために維持血液透析や療養生活に必要な理解が困難な状態
  - ② 悪性腫瘍などの完治不能な悪性疾患を合併しており、死が確実にせまっている状態
  - ③ 経口摂取が不能で、人工的水分栄養補給によって生命を維持する状態を脱することが長期的に難しい状態

欧米では、透析非導入率が 15% と高く、維持透析の中段による死亡も 22% と高い<sup>94)95)</sup>。したがって、欧米における腎代替療法の選択とは、透析導入を意味するのではなく、透析を受けるか、緩和ケアを受けるかの選択でもある。

認知症の CKD 患者が末期腎不全に至った場合に、透析導入するかどうかは問題となることが多い。認知症の患者は透析導入後の生存率が有意に低いことが報告されている。わが国の透析患者の約 10% が認知症である<sup>96)</sup>。米国も認知症患者は 11.6% と高値を示すが、ヨーロッパでは認知症患者の導入は少なく、フランス 1.3%、ドイツ 6.4%、スペイン 2.0%、イタリア 4.7%、イギリス 1.5% である<sup>97)</sup>。これは、透析導入を自己決定できないことが非導入につながっている可能性を示すものであ

る。実際、高リスクの患者では、透析導入しなかった患者と、非導入を推奨されたにもかかわらず透析を受けた患者の間で、生存率に差がなかったという報告もある<sup>98)</sup>。

日本透析医学会の調査では、自殺または、透析拒否による死亡は 0.7% と少ない<sup>99)</sup>。わが国では、患者の「自己決定権」が米国のように法律で明確に認められているわけではなく、患者の自己決定権で透析の非導入から死亡に至った場合に、訴訟されれば、法的に医師が免責されることはない。そのため、わが国では、極めて慎重に事例ごとに検討されていると考えられる。また、このため、非導入の患者数が明らかになりにくい。

透析導入に関して考慮することに余命のことがある。末期癌の患者、重症心不全の患者、多臓器不全などは、透析導入しても生存率はきわめて低い。高齢者は平均余

命が短くなるので、延命のみで透析医療を考えるとその意義は小さくなる。中には透析導入後も豊かな社会生活を送っておられるケースもあり、高齢者であることだけで、非導入とすることは倫理的な側面だけでなく、人間の尊厳という意味からもできない。

海外の透析非導入・透析中止の指針は、Hirschらのもの(表10)<sup>100)</sup>、および米国のRenal Physicians Associationの勧告(表11)<sup>101)</sup>がある。わが国においても透析医学会から透析非導入と継続中止に関して「維持血液透析の開始と継続に関する意思決定プロセスについての提言」が出された<sup>102)</sup>。提言では、維持血液透析に携わる医療チームが、患者に十分な情報を提供し、患者からは十分な情報を収集した上で、患者の意志決定する過程を共有し、尊重することが重要であるとし、患者の自己決定権を尊重し、事前指示書があればこれを尊重するとしている。この提言には、維持血液透析の非導入については、患者の尊厳を考慮した場合に、維持血液透析の見合わせも最善の医療を提供するという選択肢の一つとなりうると明記されている。維持血液透析の見合わせについて検討する状態として、表12にその内容を具体的に示した。そして、医療チームが維持血液透析を見合わせた患者の意思を尊重したケア計画を策定し、緩和ケアを提供することを推奨している。このような提言が日本透析医学会によってなされたことは、大きな進歩であり、末期腎不全患者を真に援助し、死への過程を可能な限り平穩に、尊厳あるものにしようとする真摯な取り組みである。

## 文 献

- 1) National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guideline for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Supple 1): S1-S266.
- 2) Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, Francisco ALM, de Jong P, et al: KDIGO 2012 clinical practice guideline for evaluation and management of CKD. *Kidney Int Supplement* 2013; 3 (1): 1-150.
- 3) Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al: The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80 (1): 17-28.
- 4) Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al: Revised equations for estimating glomerular filtration rate (GFR) from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 982-992.
- 5) Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S: Modification of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation for Japanese: accuracy and use for population estimates. *Am J Kidney Dis* 2010; 56 (1): 32-38.
- 6) Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S: GFR estimation using standardized serum cystatin C in Japan. *Am J Kidney Dis* 2013; 61 (2): 197-203.
- 7) 日本腎臓学会編: CKD 診療ガイド 2012, 東京医学社.
- 8) Imai E, Horio M, Watanabe T, Iseki K, Yamagata K, Hara S, et al: Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13 (6): 621-630.
- 9) Imai E, Horio M, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, et al: Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res* 2008; 31 (3): 433-441.
- 10) Lindeman RD, Tobin J, Shock NW: Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33 (4): 278-285.
- 11) Horio M, Yasuda Y, Kaimori J, Ichimaru N, Isaka Y, Takahara S: Performance of the Japanese GFR equation in potential kidney donors. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16 (3): 415-420.
- 12) Yokoyama H, Sugiyama H, Sato H, Taguchi T, Nagata M, Matsuo S, et al: Renal disease in the elderly and the very elderly Japanese: analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol* 2012; 16 (6): 903-920.
- 13) Iimuro S, Imai E, Watanabe T, Nitta K, Akizawa T, Matsuo S, et al: Clinical correlates of ambulatory BP monitoring among patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8 (5): 721-730.
- 14) Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al: Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575-1585.
- 15) Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH: Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011; 123 (24): 2799-2810.
- 16) Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G, et al: Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (10): 3027-3037.
- 17) Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiola AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330 (13): 877-884.
- 18) Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, et al; REIN 2 Study Group: Blood pressure control for renoprotection in patients with non diabetic chronic renal disease (REIN 2): multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 939-946.
- 19) Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al; African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group: Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug



- class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421-2431.
- 20) Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, et al.: Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-762.
  - 21) Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, et al.: AASK Collaborative Research Group: Intensive blood pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 918-929.
  - 22) Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K: Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 2011; 154: 541-548.
  - 23) Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, et al.: The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long term follow up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005; 142: 342-351.
  - 24) Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al.: Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139 (4): 244-252.
  - 25) 日本高血圧学会編 : 高血圧治療ガイドライン 2014.
  - 26) 日本腎臓学会編 : エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2014.
  - 27) 日本腎臓学会編 : エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009.
  - 28) James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al.: 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311 (5): 507-520.
  - 29) ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31 (10): 1925-1938.
  - 30) KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 337-414.
  - 31) JATOS Study Group: Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008; 31: 2115-2127.
  - 32) Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, Shimamoto K, Shimada K, et al.: Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study Group: Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension* 2010; 56: 196-202.
  - 33) Hayashi K, Saruta T, Goto Y, Ishii M: Impact of renal function on cardiovascular events in elderly hypertensive patients treated with efonidipine. *Hypertens Res* 2010; 33 (11): 1211-1220.
  - 34) Arigles A, Mourad G, Mion C: Seasonal changes in blood pressure in patients with end-stage renal disease treated with hemodialysis. *N Engl J Med* 1998; 339: 1364-1379.
  - 35) Imai E, Abe K: Blood pressure drop in summer may cause acute kidney injury with irreversible reduction of glomerular filtration rate. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17 (1): 1-2.
  - 36) Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al.: Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351 (19): 1941-1951.
  - 37) Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al.: Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364: 907-917.
  - 38) Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-878.
  - 39) Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y, et al.: Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (6): 1577-1578.
  - 40) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al.: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
  - 41) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al.: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
  - 42) Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al.: Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 369 (20): 1892-1903.
  - 43) Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al.: Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372 (9638): 547-553.
  - 44) National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. [internet] 2011 06 September. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13561/56007/56007.pdf>
  - 45) 日本糖尿病学会編 : 科学的根拠に基づく糖尿病治療ガイドライン 2013.
  - 46) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329 (14): 977-986.
  - 47) Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and

- Complications Research Group: Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003; 290 (16): 2159–2167.
- 48) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al: 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* 1995; 28 (2): 103–117.
- 49) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352 (9131): 837–853.
- 50) Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al: Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010; 376 (9739): 419–430.
- 51) ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358 (24): 2560–2572.
- 52) Tanaka Y, Atsumi Y, Matsuoka K, Onuma T, Tohjima T, Kawamori R: Role of glycemic control and blood pressure in the development and progression of nephropathy in elderly Japanese NIDDM patients. *Diabetes Care* 1998; 21 (1): 116–120.
- 53) Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al: Diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2012; 35 (12): 2650–2664.
- 54) Wanner C, Tonelli M; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members: KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD. *Kidney Int Supplements* 2013; 3 (3): 259–305.
- 55) Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al: The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377 (9784): 2181–2192.
- 56) Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al, German Diabetes and Dialysis Study Investigators: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238–248.
- 57) Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al: Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395–1407.
- 58) 日本動脈硬化学会編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012.
- 59) Akizawa T, Makino H, Matsuo S, Watanabe T, Imai E, Nitta K, et al: Management of anemia in chronic kidney disease patients: baseline findings from Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15 (2): 248–257.
- 60) Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al: A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361 (21): 2019–2032.
- 61) KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2 (4): 279–335.
- 62) Tsubakihara Y, Gejyo F, Nishi S, Iino Y, Watanabe Y, Suzuki M, et al: High target hemoglobin with erythropoiesis-stimulating agents has advantages in the renal function of non-dialysis chronic kidney disease patients. *Ther Apher Dial* 2012; 16 (6): 529–540.
- 63) Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, 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): 1119–1127.
- 64) Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, et al: Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011; 305 (23): 2432–2439.
- 65) Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al: FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011; 121 (11): 4393–4408.
- 66) Miller PD, Roux C, Boonen S, Barton IP, Dunlap LE, Burgio DE: Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res* 2005; 20 (12): 2105–2115.
- 67) Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH: Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006; 47 (1): 51–59.
- 68) Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A: Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (8): 1388–1393.
- 69) de Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, Yaqoob MM: Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (9): 2075–2084.
- 70) Phisitkul S, Khanna A, Simoni J, Broglio K, Sheather S, Rajab MH, et al: Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. *Kidney Int* 2010; 77 (7): 617–623.
- 71) Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE: Treatment of metabolic acidosis in patients with stage 3 chronic kidney disease with fruits and vegetables or oral bicarbonate reduces urine angiotensinogen and preserves glomerular filtration rate. *Kidney Int* 2014 Apr 2. doi: 10.1038/ki.2014.83. [Epub ahead of print].
- 72) Fouque D, Laville M: Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jul 8; (3): CD001892. doi: 10.1002/14651858.CD001892.pub3.

- 73) Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH: The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124 (7): 627-632.
- 74) Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH: Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002; 62 (1): 220-228.
- 75) Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA: A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 1998; 31 (6): 954-961.
- 76) Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Oshiro S, Ikemiya Y, Takishita S: Influence of smoking and obesity on the development of proteinuria. *Kidney Int* 2002; 62 (3): 956-962.
- 77) Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, Comstock GW, Klag MJ, Coresh J: Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (11): 2934-2941.
- 78) Jones-Burton C, Seliger SL, Scherer RW, Mishra SI, Vessal G, Brown J, et al.: Cigarette smoking and incident chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Nephrol* 2007; 27 (4): 342-351.
- 79) Stengel B, Tarver-Carr ME, Powe NR, Eberhardt MS, Brancati FL: Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiology* 2003; 14 (4): 479-487.
- 80) Chase HP, Garg SK, Marshall G, Berg CL, Harris S, Jackson WE, et al.: Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type I diabetes. *JAMA* 1991; 265 (5): 614-617.
- 81) Sawicki PT, Didjurgeit U, Mühlhauser I, Bender R, Heinemann L, Berger M: Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1994; 17 (2): 126-131.
- 82) Gambaro G, Bax G, Fusaro M, Normanno M, Manani SM, Zanella M, et al.: Cigarette smoking is a risk factor for nephropathy and its progression in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab* 2001; 14 (6): 337-342.
- 83) Bleyer AJ, Shemanski LR, Burke GL, Hansen KJ, Appel RG: Tobacco, hypertension, and vascular disease: risk factors for renal functional decline in an older population. *Kidney Int* 2000; 57 (5): 2072-2079.
- 84) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の透析療法の現況 2012年12月31日現在 <http://docs.jsdt.or.jp/overview/pdf2013/p010.pdf>
- 85) 日本透析医学会：維持血液透析ガイドライン：血液透析導入。透析会誌 2013; 46 (12): 1107-1155.
- 86) Chandna SM, Schulz J, Lawrence C, Greenwood RN, Farrington K: Is there a rationale for rationing chronic dialysis? A hospital based cohort study of factors affecting survival and morbidity. *BMJ* 1999; 318: 217-223.
- 87) Jungers P, Massy ZA, Nguyen-Khoa T, Choukroun G, Robino C, Fakhouri F, et al.: Longer duration of predialysis nephrological care is associated with improved long-term survival of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2357-2364.
- 88) Stoves J, Bartlett CN, Newstead CG: Specialist follow up of patients before end stage renal failure and its relationship to survival on dialysis. *Postgrad Med J* 2001; 77: 586-588.
- 89) 日本透析医学会：腹膜透析ガイドライン。透析会誌 2009; 42: 285-315.
- 90) Stel VS, Dekker FW, Ansell D, Augustijn H, Casino FG, Collart F, et al.: Residual renal function at the start of dialysis and clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3175-3182.
- 91) Kazmi WH, Gilbertson DT, Obrador GT, Guo H, Pereira BJ, Collins AJ, et al.: Effect of comorbidity on the increased mortality associated with early initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 887-896.
- 92) Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, et al.: A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2010; 363: 609-619.
- 93) Yamagata K, Nakai S, Masakane I, Hanafusa N, Iseki K, Tsubakihara Y: Ideal timing and predialysis nephrology care duration for dialysis initiation: from analysis of Japanese dialysis initiation survey. *Ther Apher Dial* 2012; 16: 54-62.
- 94) Neu S, Kjellstrand CM: Stopping long-term dialysis. An empirical study of withdrawal of life-supporting treatment. *N Engl J Med* 1986; 314: 14-20.
- 95) USRDS: Morbidity and Mortality. *Am J Kidney Dis* 2006; 47 (Suppl 1): 121-144.
- 96) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の透析療法の現況 2010年12月31日現在 <http://docs.jsdt.or.jp/overview/pdf2013/p010.pdf>
- 97) Lambie M, Rayner HC, Bragg-Gresham JL, Pisoni RL, Andreucci VE, Canaud B: Starting and withdrawing haemodialysis—associations between nephrologists' opinions, patient characteristics and practice patterns (data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study). *Nephrol Dial Transplant* 2006; 10: 2814-2820.
- 98) Smith C, Da Silva-Gane M, Chandna S, Warwicker P, Greenwood R, Farrington K: Choosing not to dialyze: evaluation of planned non-dialytic management in a cohort of patients with end-stage renal failure. *Nephron Clin Pract* 2003; 95 (2): c40-46.
- 99) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の透析療法の現況 2011年12月31日現在 <http://docs.jsdt.or.jp/overview/pdf2013/p010.pdf>
- 100) Hirsch DJ, West ML, Cohen AD, Jindal KK: Experience with not offering dialysis to patients with a poor prognosis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23 (3): 463-466.
- 101) Renal Physicians Association: Shared Decision-Making in the Appropriate Initiation of and Withdrawal from Dialysis, Clinical Practice Guideline 2<sup>nd</sup> Edition, Renal Physicians Association, Rockville, MD, 2010.
- 102) 日本透析医学会血液透析療法ガイドライン作成ワーキンググループ、透析非導入と継続中止を検討するサブグループ：維持血液透析の開始と継続に関する意思決定プロセスについての提言。透析会誌 2014; 47 (5): 269-285.