

CKD診療ガイドライン2018の ポイント

奈良県立医科大学腎臓内科
田川美穂

CQ: CKDの進行を抑制するためにタンパク質摂取量を制限することは推奨されるか？

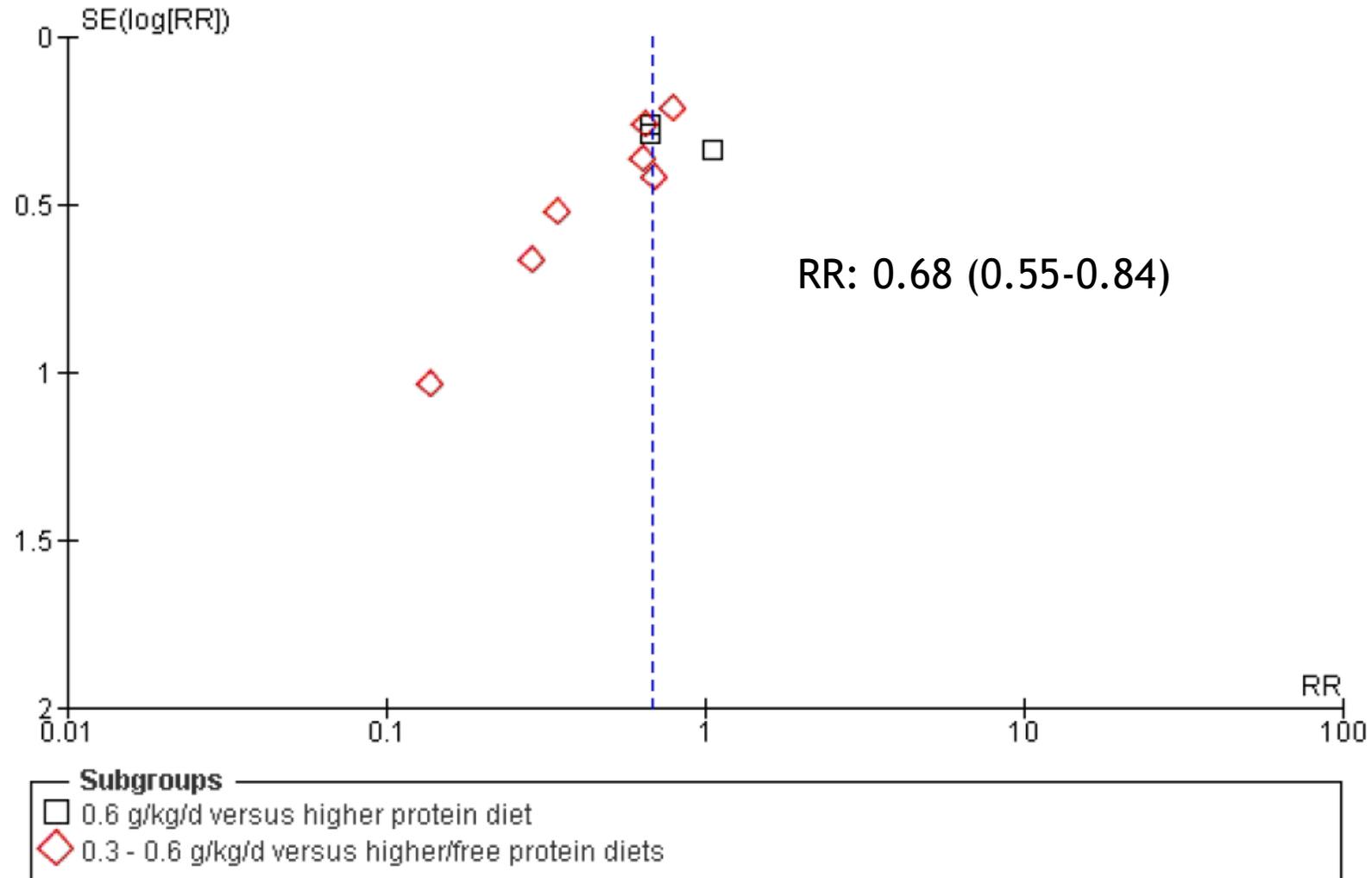
- ▶ CKDの進行を抑制するためにたんぱく質摂取量を制限することを推奨する。ただし、画一的な指導は不適切であり、個々の患者の病態やリスク、アドヒアランスなどを総合的に判断し、腎臓専門医と管理栄養士を含む医療チームの管理の下で行うことが望ましい (B 1)
- ▶ 具体的な蛋白制限の程度については言及なく、「2014年のガイドラインでCKDステージ別のたんぱく質摂取量の基準（ステージ G3a：0.8～1.0g/kg標準体重/日，G3b以降：0.6～0.8 g/kg標準体重/日）が示されている」と述べられているのみ。
- ▶ 蛋白制限に関する臨床研究の多くでは、低たんぱく食群でケト酸アナログを使用しており、ケト酸アナログが発売されていない日本の臨床にはそのまま適応できないと明言されている。

背景

- ▶ CKDでは、一部のネフロンが硬化すると、残存しているネフロンが過剰ろ過を起こす。
- ▶ ラットのCKDモデルで、高たんぱく食を与えると過剰ろ過を悪化させ、糸球体硬化が進むが、低たんぱく食を与えると糸球体硬化の進行が抑制される。
- ▶ 進行期のCKDで蛋白制限を行うことで、尿毒症症状の出現や代謝性アシドーシスなどが抑制される可能性がある。

Low and very low protein diet in non-diabetic kidney disease

Figure 1. Funnel plot of comparison: I Low protein versus higher protein diets, outcome: I.I Renal death.



Low protein diet in diabetic kidney disease

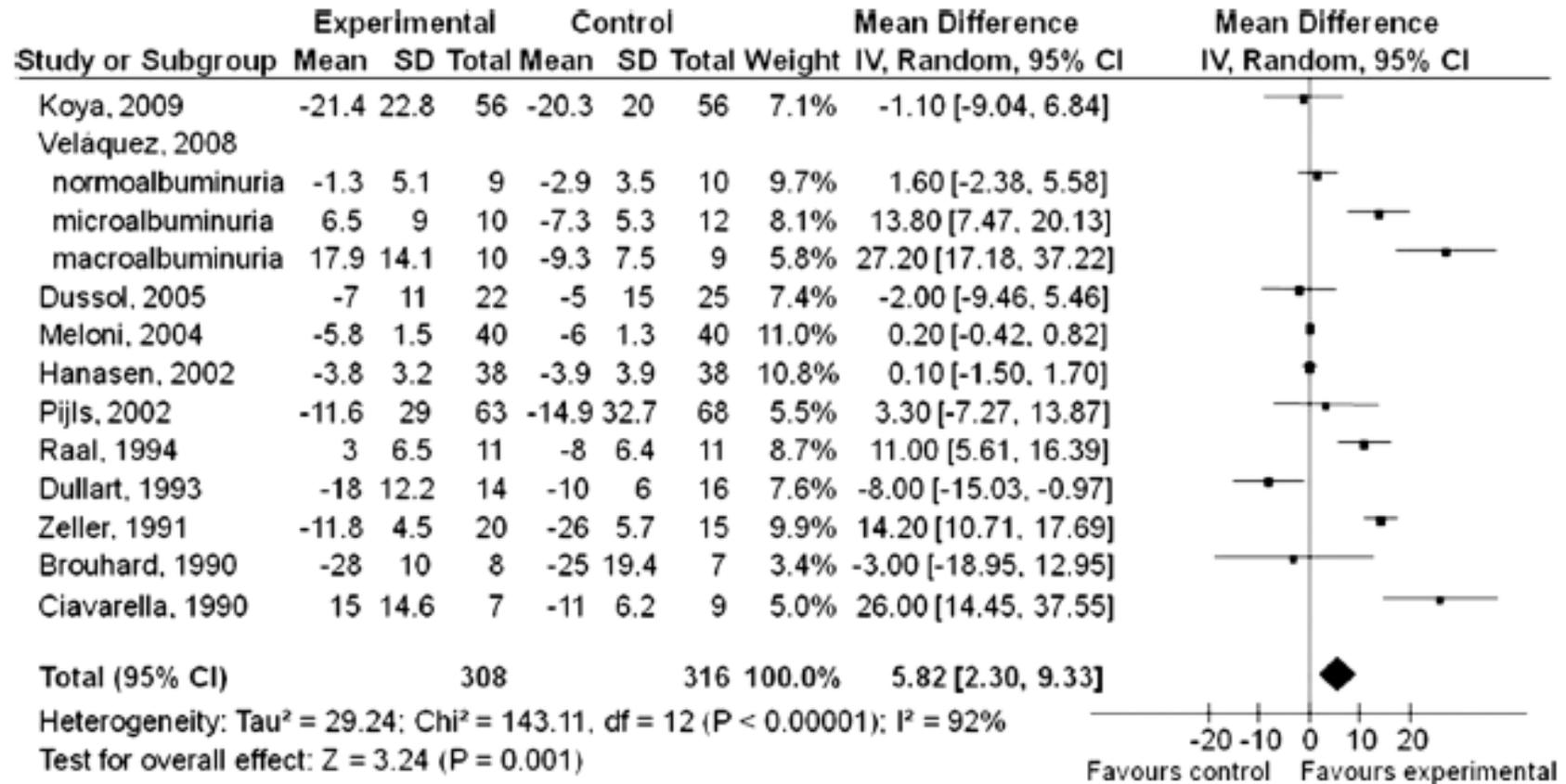


Figure 2 Effects of low-protein diet on glomerular filtration rate.

MDRD study

Study 1.

1 5 8 5 人のGFR 25-55ml/1.73m²の患者

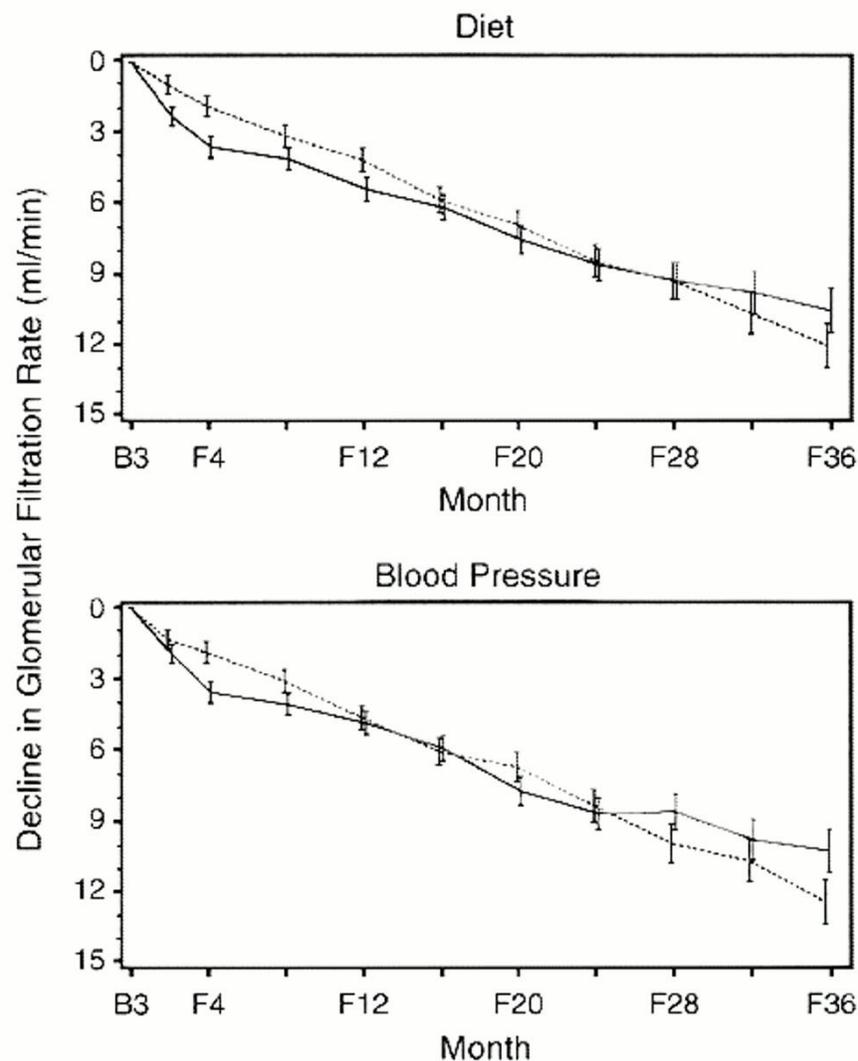
	Usual-protein diet 1.3g/kg/day	Low-protein diet 0.6g/kg/day
Usual BP (MAP 107)		
Low BP (MAP 92)		

Study 2.

2225人のGFR 13-24ml/min/1.73m²の患者

	Low-protein diet 0.6g/kg/day	Very-low-protein diet 0.3g/kg/day
Usual BP (MAP 107)		必須アミノ酸のサブリ
Low BP (MAP 92)		必須アミノ酸のサブリ

MDRD study

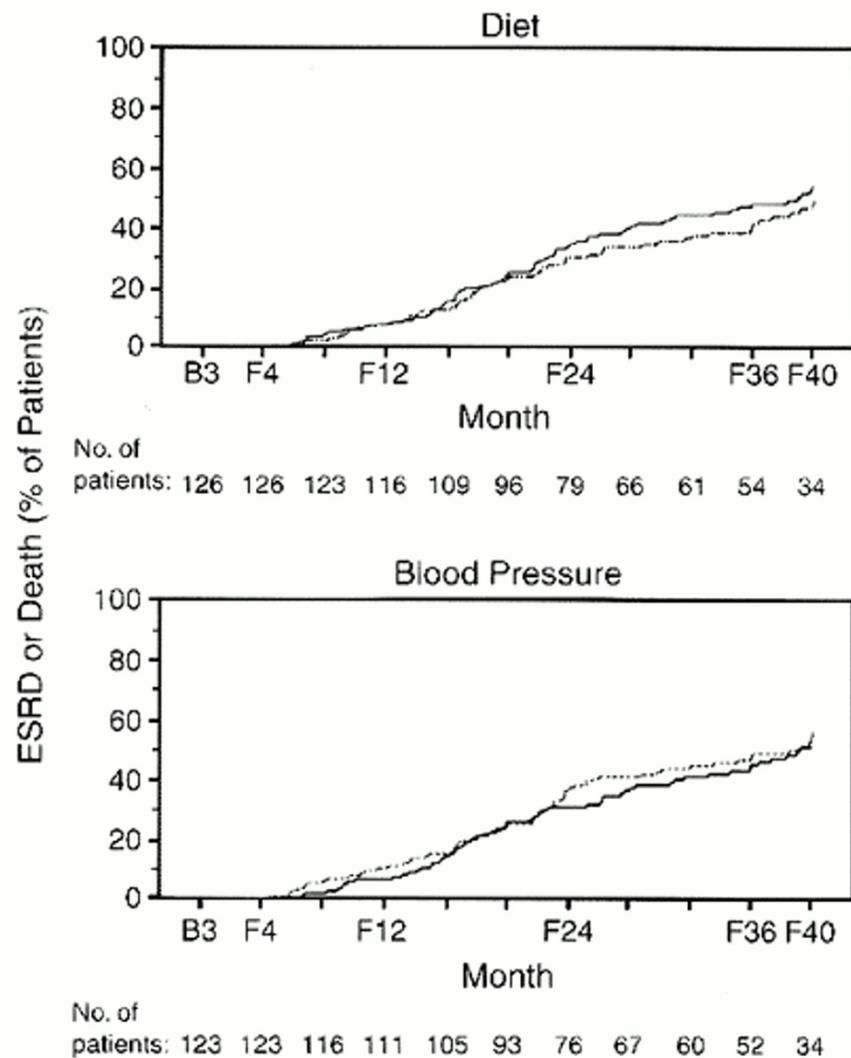


実線 : low-protein diet
点線 : usual protein diet

3年後の腎機能は有意差なしだが、
low protein dietの方がGFRの低下の
スロープが後半でゆるやかになっている。

実線 : low BP
点線 : usual BP

MDRD study



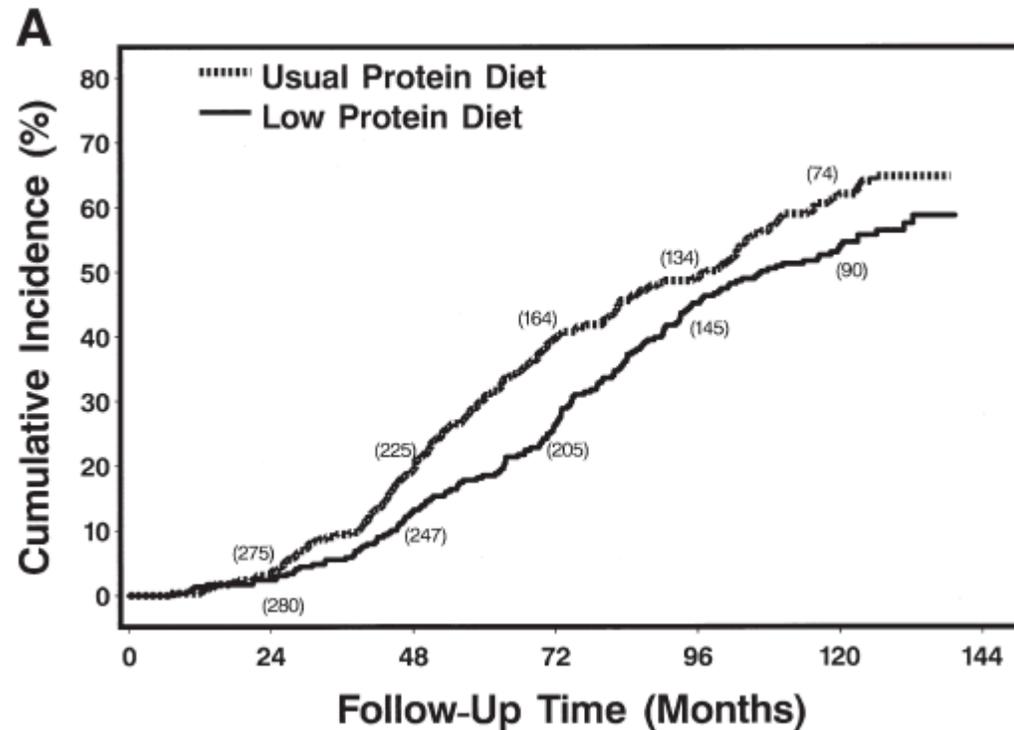
実線 : low-protein diet
点線 : very-low-protein diet

有意差なし。

実線 : low BP
点線 : usual BP

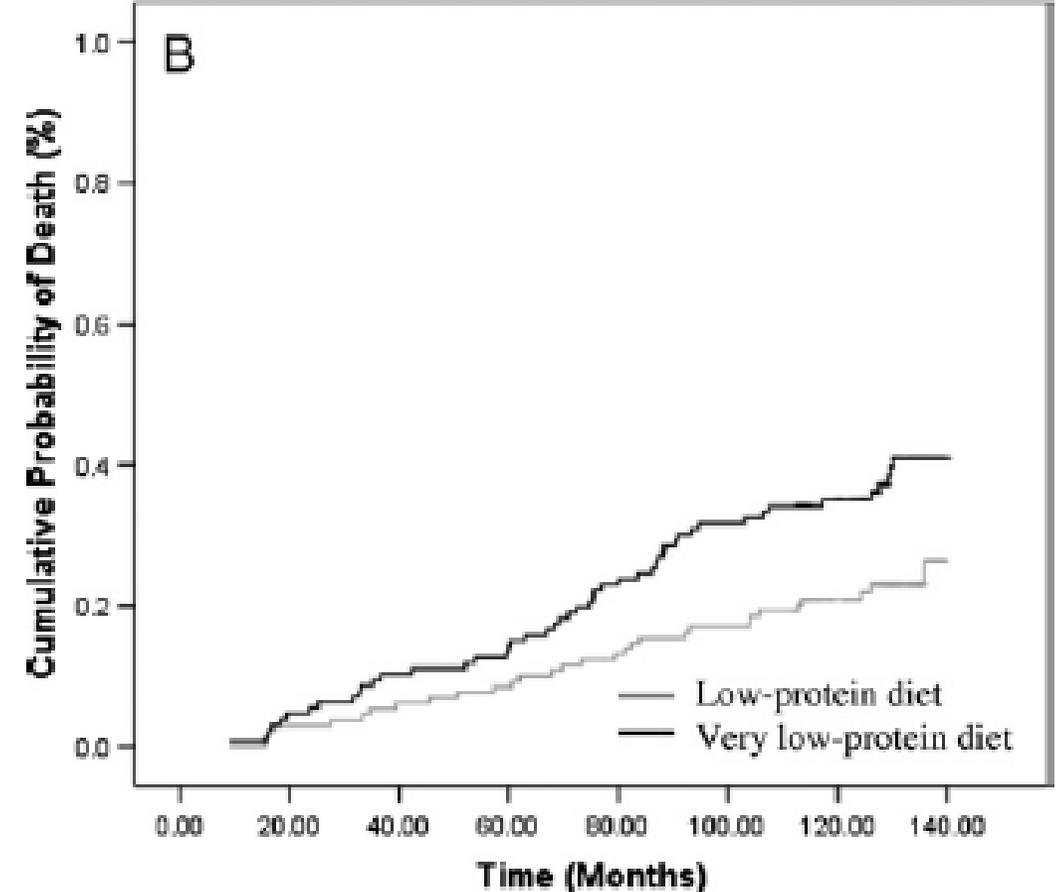
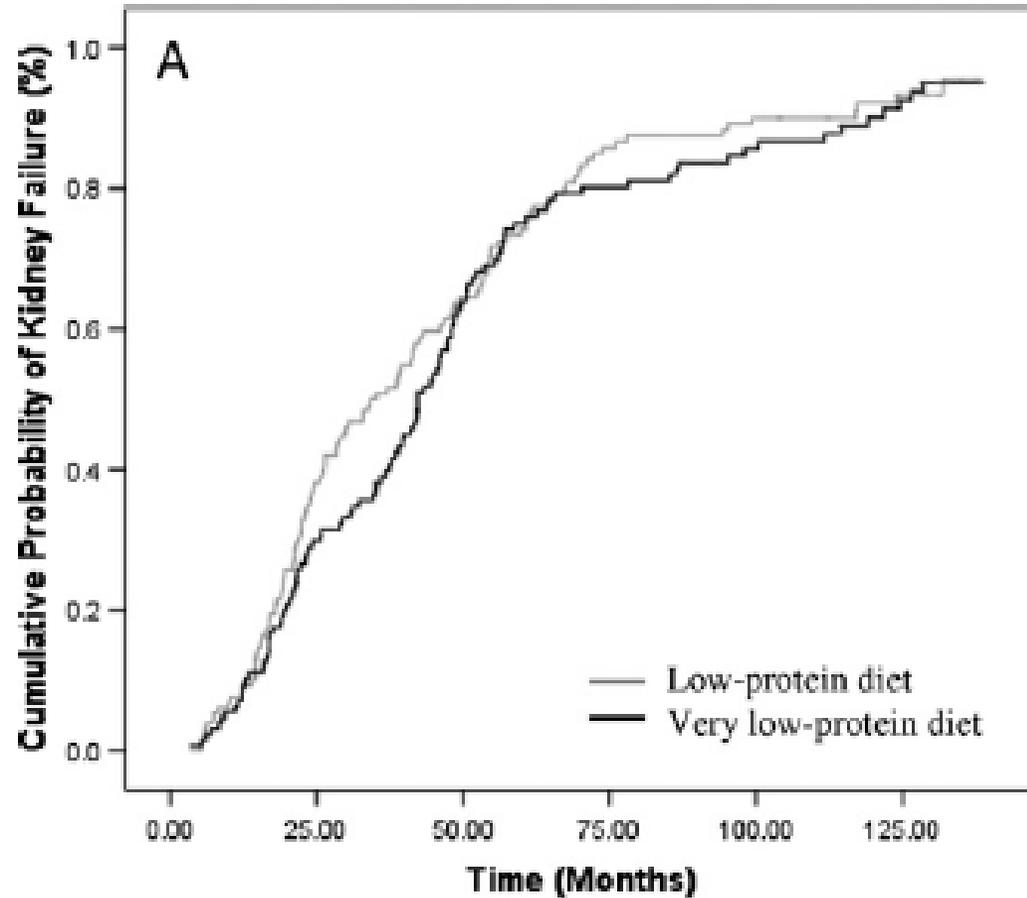
有意差なし。

MDRD study, Long-term Follow-up



Usual protein dietとlow protein dietで末期腎不全（透析か移植が必要な状態）に差はなかった。

MDRD study, Long-term Follow-up



KDIGO guideline 2012

- ▶ 3.1.13: We suggest lowering protein intake to 0.8 g/kg/day in adults with diabetes (2C) or without diabetes (2B) and GFR <30ml/min/ 1.73 m² (GFR categories G4-G5), with appropriate education.

Interventions to Slow CKD Progression

Low Protein Diet.

These studies show little evidence for renoprotection from dietary protein restriction. A very low protein intake (target 0.28 g/kg/d with actual 0.48 g/kg/d) supplemented with essential ketoacids and amino acids does not reduce the progression of renal disease in those with non-diabetic severe CKD; further, this diet may increase death.

Low protein diet vs normal protein diet (>0.8g/kg/day)

Outcomes	Relative Risk	No. of participants	Certainty of the evidence
Death	0.77 (0.51-1.18)	1680	Moderate
ESRD	1.05 (0.73-1.53)	1814	Low
Change in GFR	Mean difference 0.18 (-0.75-0.38)	1680	Very Low

Very low protein diet (0.3-0.4g/kg/day) vs low (0.5-0.6g/kg/day) or normal protein diet

Outcomes	Relative Risk	No. of participants	Certainty of the evidence
Death	1.26 (0.62-2.54)	681	Moderate
ESRD	0.64 (0.49-0.85)	1010	Moderate
Change in GFR	Mean difference 0.12 (-0.27-0.52)	456	Low

CQ: CKDの進行を抑制するためにタンパク質摂取量を制限することは推奨されるか？

- ▶ CKDの進行を抑制するためにたんぱく質摂取量を制限することを推奨する。ただし、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、腎臓専門医と管理栄養士を含む医療チームの管理の下で行うことが望ましい (B 1)
- ▶ 具体的な蛋白制限の程度については言及なく、「2014年のガイドラインでCKDステージ別のたんぱく質摂取量の基準（ステージ G3a：0.8～1.0g/kg標準体重/日，G3b以降：0.6～0.8 g/kg標準体重/日）が示されている」と述べられているのみ。
- ▶ 蛋白制限に関する臨床研究の多くでは、低たんぱく食群でケト酸アナログを使用しており、ケト酸アナログが発売されていない日本の臨床にはそのまま適応できないと明言されている。

高血圧を伴うCKD患者に130/80未満の血圧コントロールは推奨されるか？

- ▶ CVD発症抑制, ESKD進展抑制の観点から, 降圧目標を検討した.
- ▶ 〈CKDステージG1, 2〉
 - DM合併: 130/80mmHg未満を推奨する (B 1)。
 - DM非合併: 蛋白尿A1区分は140/90mmHg未満を (A 1)、
A2, 3区分は130/80mmHg未満 を推奨する (C 1)。
- ▶ 〈CKDステージG3~5〉
 - DM合併: 130/80mmHg未満を提案する (C 2)。
 - DM非合併: 蛋白尿A1区分は140/90mmHg未満を (C 2)、
A2, 3区分は130/80mmHg未満 を提案する (C 2)。
- ▶ ただし, DM合併の有無およびCKDステージにかかわらず, 収縮期血圧110 mmHg未満へ降圧しないよう提案する)

ACCORD

- ▶ RCT (open label), n=4,733
- ▶ Type 2 DM, age > 40 with CV diseases, age > 55 with CV risk factors
- ▶ baseline eGFR 91, urinary albumin 14 mg/gCre
- ▶ Intervention: intensive therapy (SBP < 120)
- ▶ Control: standard therapy (SBP < 140)

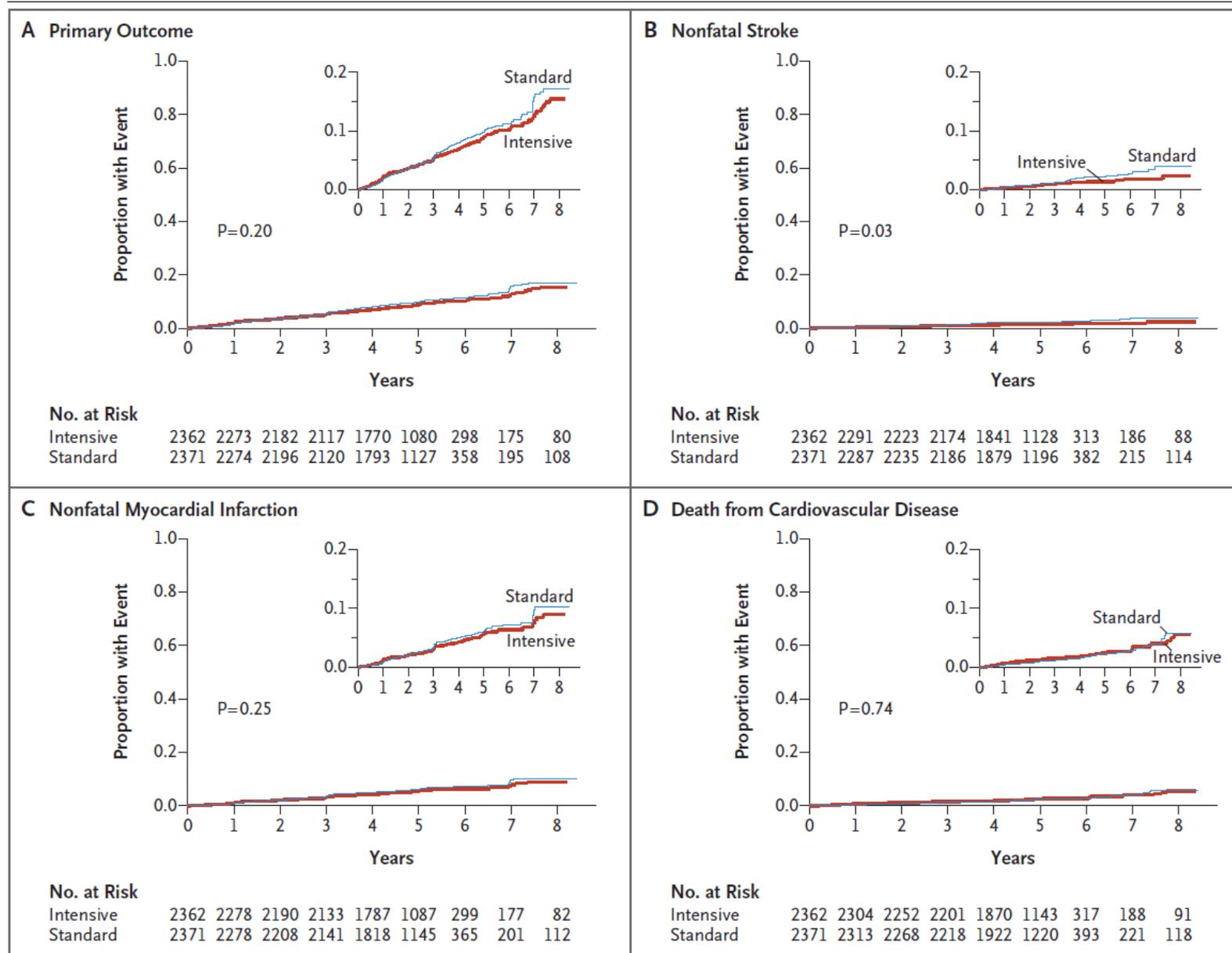
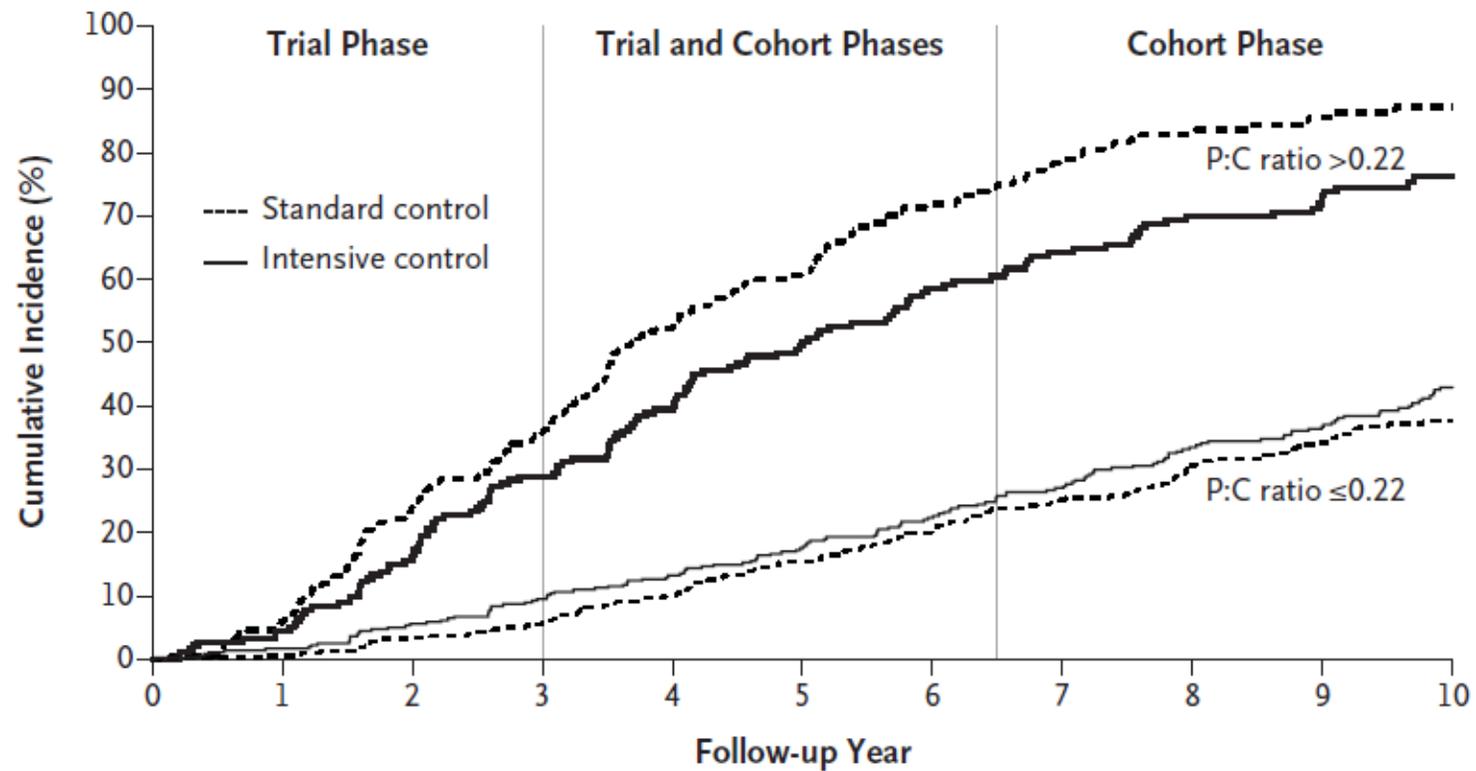


Figure 2. Kaplan–Meier Analyses of Selected Outcomes.

Shown are the proportions of patients with events for the primary composite outcome (Panel A) and for the individual components of the primary outcome (Panels B, C, and D). The insets show close-up versions of the graphs in each panel.

AASK

- ▶ RCT (open label), n=1,094
- ▶ African American, Age 18-70, GFR 20-65, non-DM
baseline eGFR 45, urinary alb: 80 mg/gCre
- ▶ Intervention: intensive therapy (SBP<120)
- ▶ Control: standard therapy (SBP<140)



P:C Ratio >0.22

Standard control	176	165	134	113	81	66	45	32	26	22	13
Intensive control	181	172	151	128	109	87	67	56	47	40	25

P:C Ratio ≤0.22

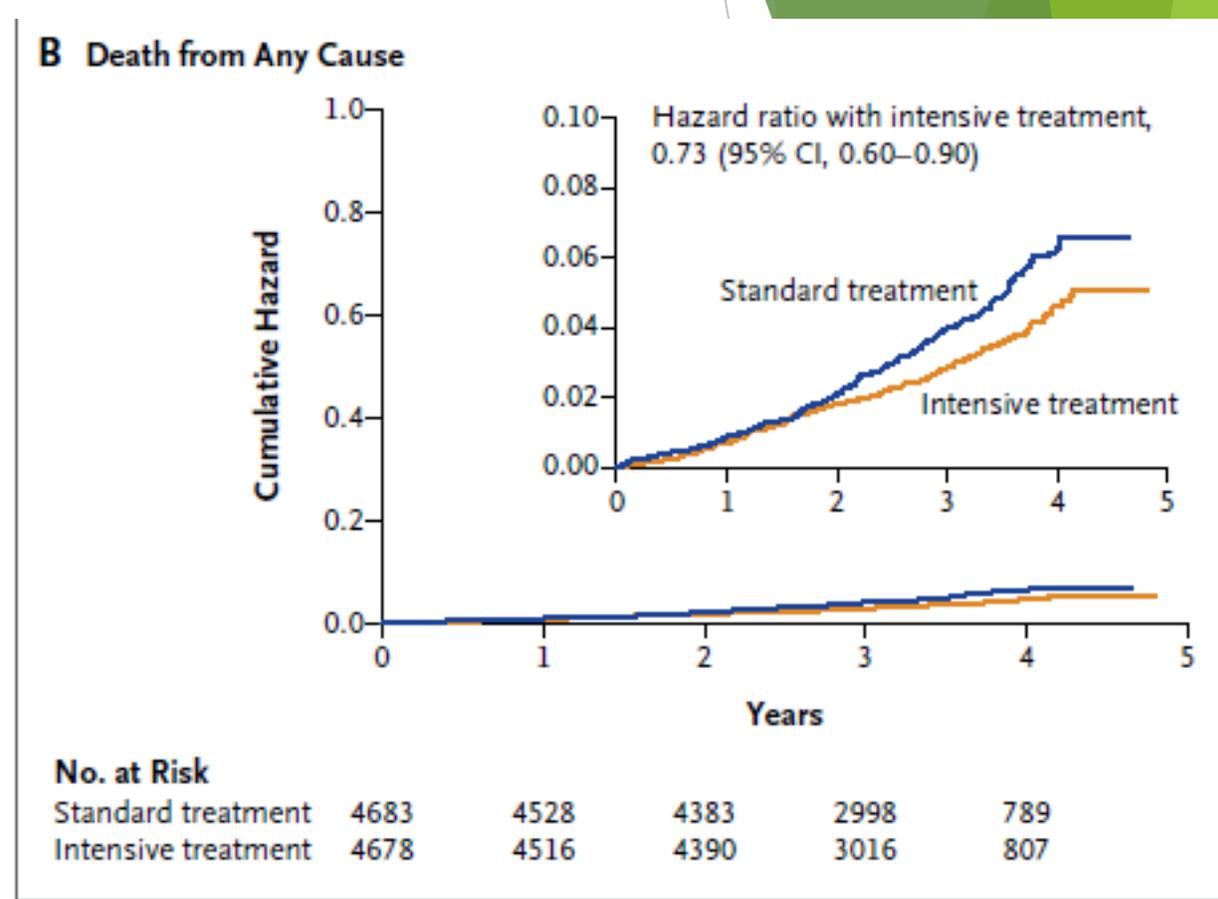
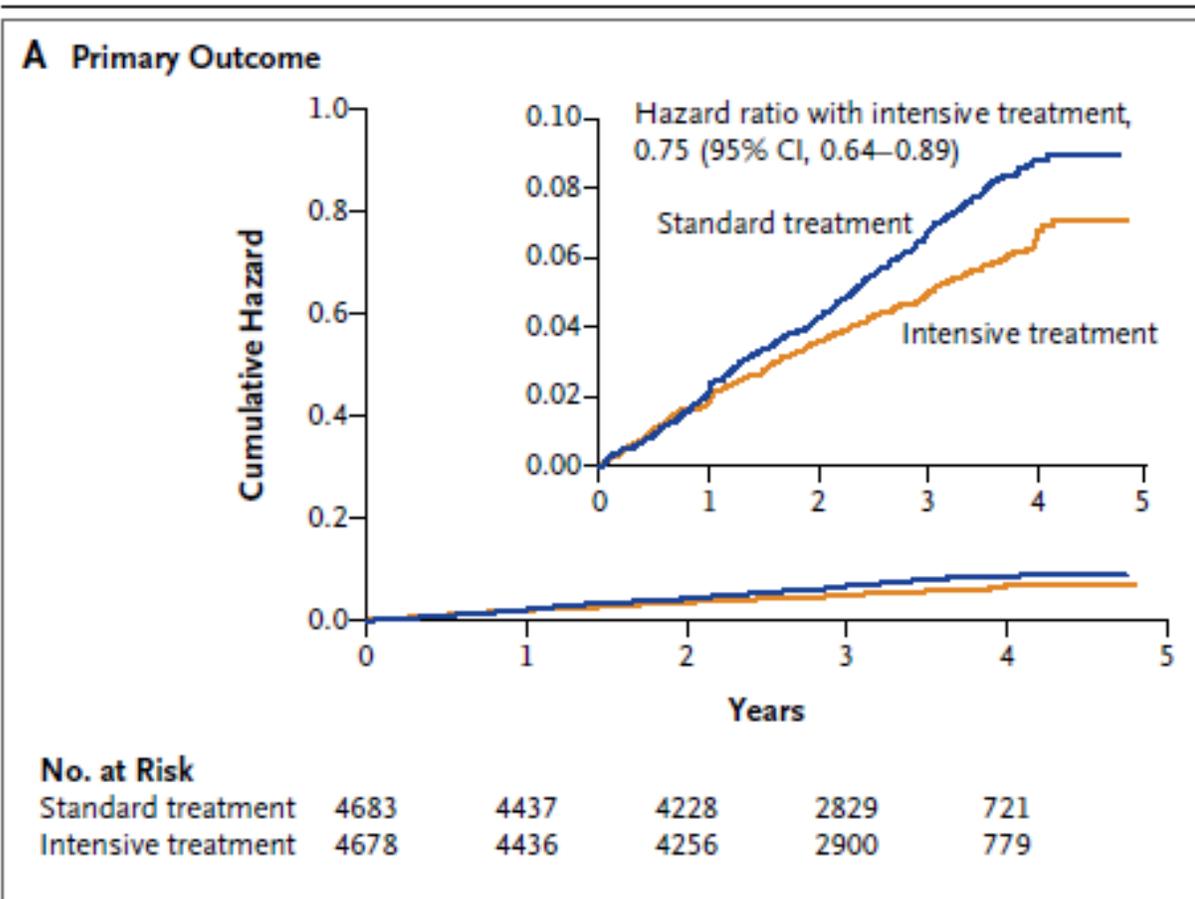
Standard control	376	373	362	353	332	302	267	234	214	196	128
Intensive control	357	350	335	321	306	282	254	228	206	189	128

SPRINT

- ▶ RCT (open label), n=9,361
- ▶ Age>50 with CV risk factors (CKD 約30%), non-DM
baseline eGFR 71, urinary alb: 40 mg/gCre
- ▶ Intervention: intensive therapy (SBP<120)
- ▶ Control: standard therapy (SBP<140)
- ▶ ただし血圧測定は自動血圧計でスタッフのいないところで測定

SPRINT

Primary outcome; doubling of creatinine, ESRD or death



ただし、CKDのサブグループ解析では、ESRDへの進展に有意差なし

SPRINT

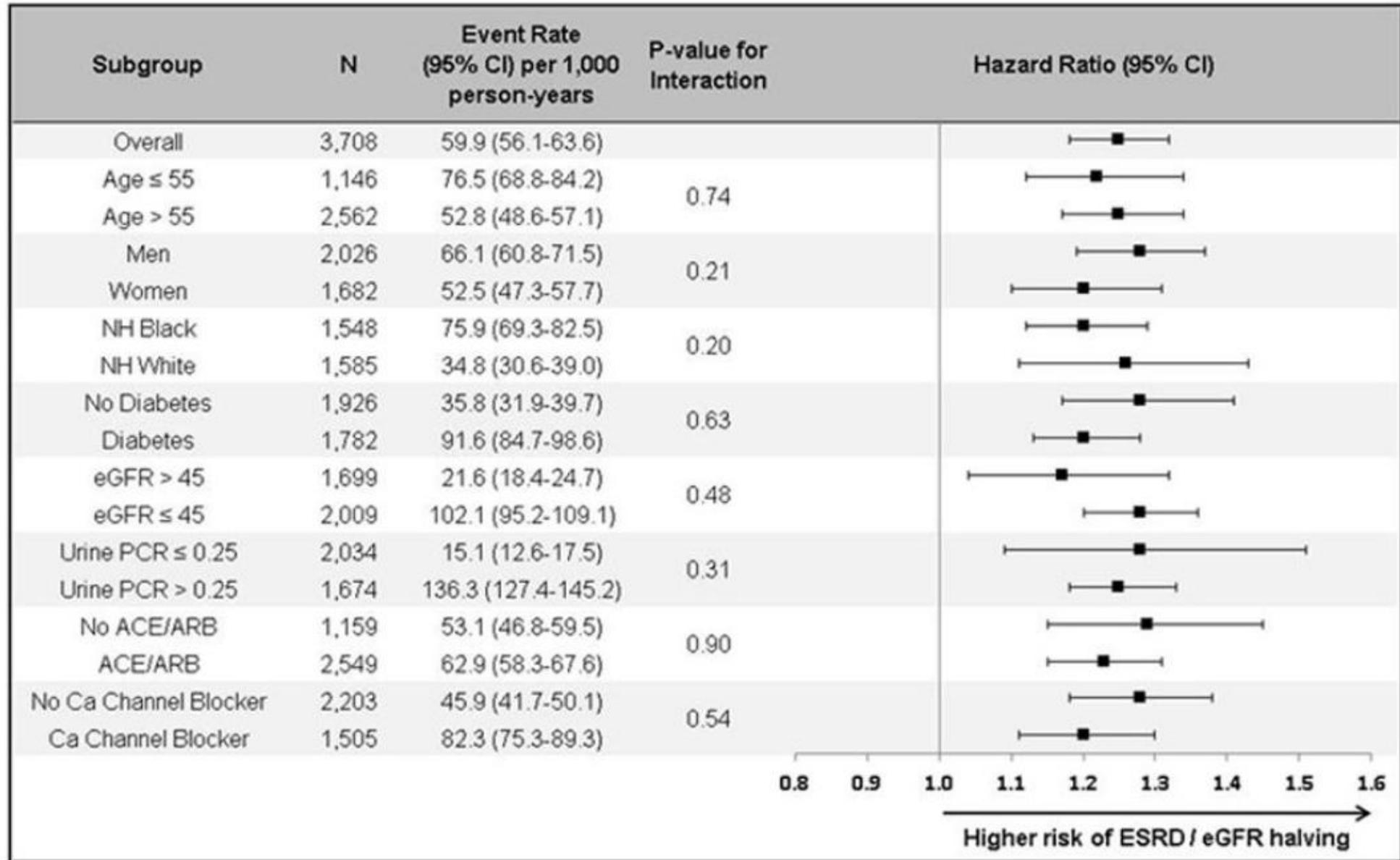
Subgroup	Intensive Treatment <i>no. of patients with primary outcome/total no. (%)</i>	Standard Treatment <i>no. of patients with primary outcome/total no. (%)</i>	Hazard Ratio (95% CI)	P Value for Interaction
Overall	243/4678 (5.2)	319/4683 (6.8)	 0.75 (0.64–0.89)	
Previous CKD				0.36
No	135/3348 (4.0)	193/3367 (5.7)	 0.70 (0.56–0.87)	
Yes	108/1330 (8.1)	126/1316 (9.6)	 0.82 (0.63–1.07)	

ただし、CKDのサブグループ解析では、ESRDへの進展に有意差なし

CRIC

- ▶ Observational study, CKD , n=3,708, 約半分がDM
- ▶ Age 21-44, eGFR 20-70 or age 45-64, eGFR 20-60, age 65-74, eGFR 20-50
- ▶ Exposure: SBP
- ▶ Outcome: ESRD, halving of eGFR

SBPが10mmHg上がるごとのHR(調整済み)



高血圧を伴うCKD患者に130/80未満の血圧コントロールは推奨されるか？

- ▶ CVD発症抑制，ESKD進展抑制の観点から，降圧目標を検討した。
- ▶ 〈CKDステージG1，2〉
 - DM合併：130/80mmHg未満を推奨する（B 1）。
 - DM非合併：蛋白尿A1区分は140/90mmHg未満を（A 1）、
A2，3区分は130/80mmHg未満を推奨する（C 1）。
- ▶ 〈CKDステージG3～5〉
 - DM合併：130/80mmHg未満を提案する（C 2）。
 - DM非合併：蛋白尿A1区分は140/90mmHg未満を（C 2）、
A2，3区分は130/80mmHg未満を提案する（C 2）。
- ▶ ただし，DM合併の有無およびCKDステージにかかわらず，収縮期血圧110 mmHg未満へ降圧しないよう提案する）

CKD患者に脂質低下療法は推奨されるか？

- ▶ 脂質異常症を有するCKD患者に対するスタチン、およびスタチンとエゼチミブ併用による脂質低下療法は、CVDイベント発症ならびに再発、尿蛋白増加および腎機能悪化を抑制する可能性があり、行うよう提案する (B 2)
- ▶ 脂質異常症を有するCKD患者に対するフィブレート系薬による脂質低下療法は、CVDイベント発症ならびに再発の抑制において有用な可能性はあるが、中～高度腎障害患者では慎重投与、もしくは禁忌であり注意を要する (D)
- ▶ 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版cではCKD患者は冠動脈疾患発症の高リスク群に分類され、管理目標を冠動脈疾患の一次予防でLDL-C <120 mg/dL, Non-HDL-C <150 mg/dLと設定し、冠動脈疾患既往の二次予防ではLDL-C <100 mg/dL, Non-HDL-C <130 mg/dLとしている。本ガイドラインでも動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版cに準拠する値を提案する。

脂質低下療法

	Study design	Participants	Intervention	Control	Outcome
SHARP	RCT (double blind) n=6,245	CKD 3-5 一次+二次予防 LDL 111	Simvastatin + ezetimibe	placebo	全死亡：有意差なし 心血管系イベント：有意に少ない ESRD: 有意差なし
ALLIANCE	RCT (open label) N=579	CKD 3-5 二次予防 LDL 147	atorvastatin	diet	全死亡：有意差なし 心血管系イベント：有意に少ない (特に冠動脈疾患) eGFR slope: 有意差なし
LIPS study	RCT (double blind) N=310	CrCl<60, Cre<1.8 二次予防 LDL 131	Fluvastatin	Placebo	全死亡：有意差なし 心血管系イベント：有意に少ない CrCl: 有意差なし
MEGA	RCT (open label) N=2,978	CKD 3 一次予防 LDL155	pravastatin	diet	全死亡：有意に少ない 心血管系イベント：有意に少ない

脂質低下療法

	Study design	Participants	Intervention	Control	Outcome
CARDS	RCT (double blind) N=970	CKD 3 DM, 一時予防 LDL 120	Atorvastatin	placebo	全死亡：有意差なし 心血管系イベント：有意に少ない
JUPITER	RCT (double blind) N=3,267	CKD 3-5 一次予防	Rosvastatin	placebo	全死亡：有意に少ない 心血管系イベント：有意に少ない
LOAD	RCT (double blind) N=123	Cre>1.35 LDL132	Atorvastatin	placebo	全死亡：有意差なし 心血管系イベント：有意差なし ESRD: 有意差なし
ALLHAT	RCT (open label) N=1562	CKD 3-5 一次+二次予防 LDL145	Pravastatin	Diet	全死亡：有意差なし 心血管系イベント：有意差なし ESRD: 有意差なし
ASUCA	RCT (open label) N=334	CKD 1-3 一次予防 LDL 144	atorvastatin	Non-statin	全死亡：有意差なし 心血管系イベント：有意差なし

脂質低下療法

	Study design	Participants	Intervention	Control	Outcome
AFCAPS/ TexCAPS	RCT (double blind), n=304	CKD 3-4 一次予防 LDL 151	lovastatin	placebo	心血管イベント：有意に低い eGFR >25%低下：有意差なし
Bianchi S 2003	RCT (open label), n=56	尿蛋白>1g/day CrCl 50 Non-DM 一次予防 LDL 198	atorvastatin	placebo	CrClの低下：有意に抑制 尿蛋白：有意に低い
PPP	RCT (double blind), n=3402	CKD 3 一次予防+二 次予防	pravastatin	placebo	MDRD-eGFRの低下：有意差なし CG-CrCl: 低下が有意に抑制
4S	RCT (double blind), n=409	CKD 3-5 二次予防 LDL 192	simvastatin	placebo	eGFR>25%低下：有意に抑制
SPARCL	RCT (double blind), n=1600	CKD 3-5 二次予防	Atorvastatin	placebl	eGFR低下：有意に抑制

脂質低下療法

	Study design	Participants	Intervention	Control	Outcome
Ohsawa M 2015	RCT, open label, n=28	CKD 1-4 一次予防 LDL138	Pitavastatin	Diet	eGFR: 有意差なし 蛋白尿: 有意差なし
Nakamura T, 2005	RCT, n=20	CKD1-2 Microalbuminuria TC 182	Pitavastatin	Placebo	アルブミン尿: 有意に抑制

メタ解析

Outcomes	Relative Risk
Death	0.86 (0.73-1.02)
CV events	0.68 (0.58-0.79)

問題点

- ▶ CKDにおけるスタチンとコントロール群を比較したRCTは大規模RCTのpost hoc解析が多い。
- ▶ CKDを対象にした大規模RCTとしてSHARPがある。

SHARP (対象者)

- ▶ 保存期CKD n=6,247
 - ▶ 男性: Cre \geq 1.7 mg/dL
 - ▶ 女性: Cre \geq 1.5 mg/dL
- ▶ 透析患者(HD+PD) n=3,023
- ▶ 年齢 \geq 40 才
- ▶ 心筋梗塞、冠動脈血管形成術の既往がない

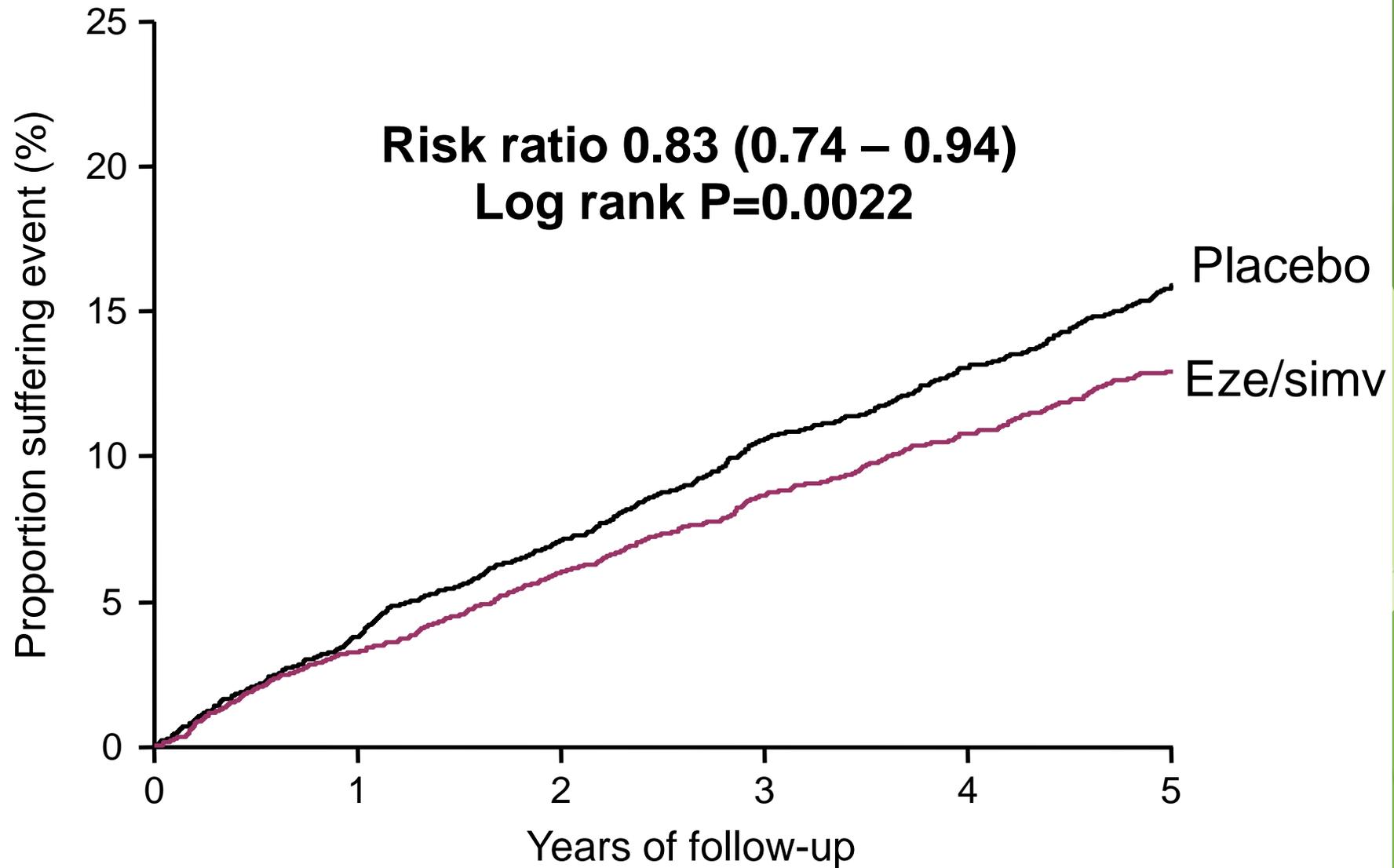
SHARP: 対象患者

	Eze+Sim	Control
年齢	62 (12)	62 (12)
男性	63%	62%
糖尿病	23%	23%
保存期CKD	N=3,117	N=3,130
血液透析	N=1,275	N=1,252
腹膜透析	N=258	N=238
eGFR (ml/min/1.73m ²)	27 (13)	27 (13)
>60	1%	1%
30-60	37 %	35 %
15-30	41 %	44%
<15	20 %	20 %

SHARP: 対象患者

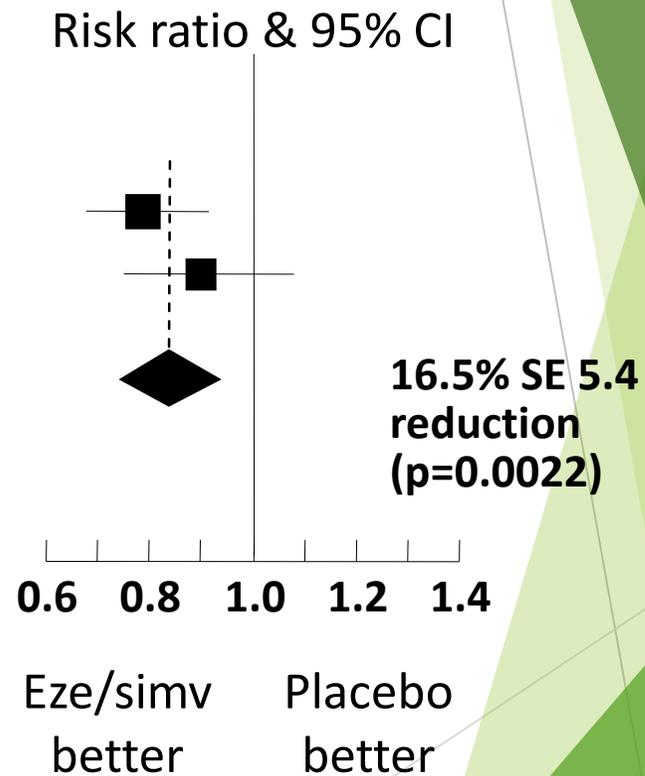
	Eze+Sim	Control
収縮期血圧(mmHg)	139(22)	139(22)
拡張期血圧(mmHg)	79(13)	79(13)
総コレステロール (mg/dL)	189 (46)	190 (45)
LDL (mg/dL)	107(34)	108(34)

SHARP: 心血管系イベント



SHARP

	Eze/simv (n=4650)	Placebo (n=4620)
保存期 (n=6247)	296 (9.5%)	373 (11.9%)
透析 (n=3023)	230 (15.0%)	246 (16.5%)
心血管系イベント	526 (11.3%)	619 (13.4%)



脂質異常症の治療と心血管系イベント抑制効果

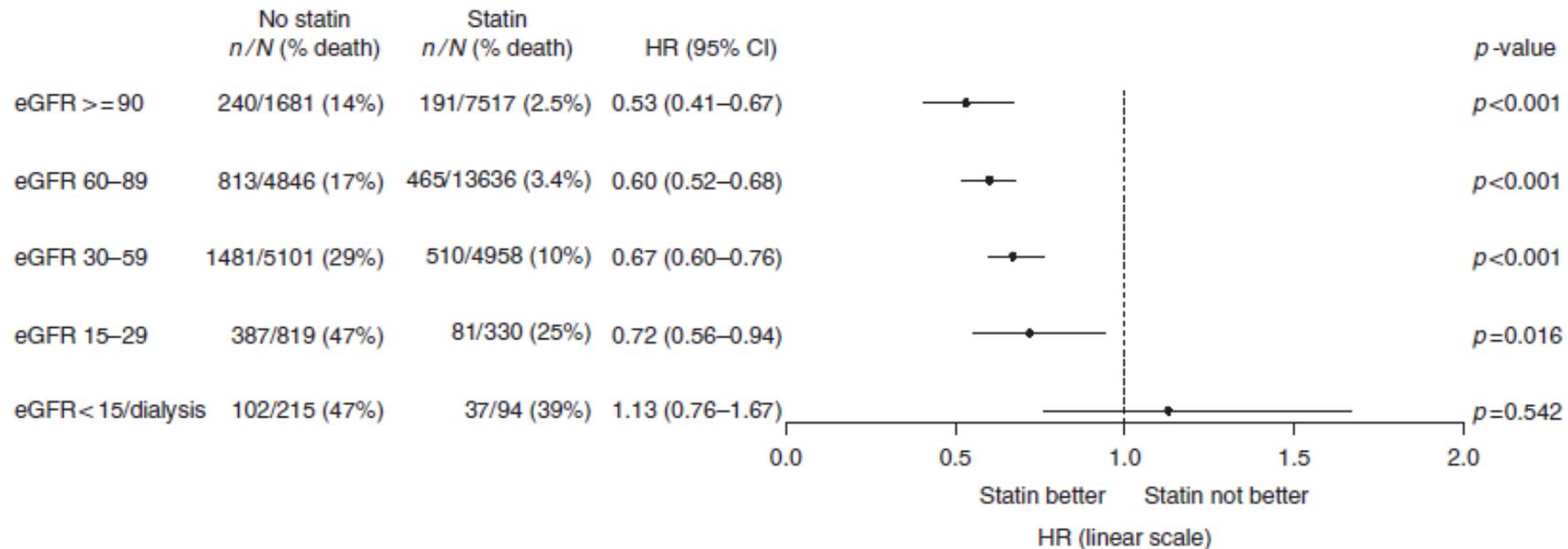
冠動脈イベントの発症率 (%)

CrCl (ml/min)	Control	Pravastati n
50-75	28.1	19.5
<50	20.6	24.8

CARE, Ann Intern Med 2003

腎機能によるスタチン治療と心血管系イベント抑制効果の差

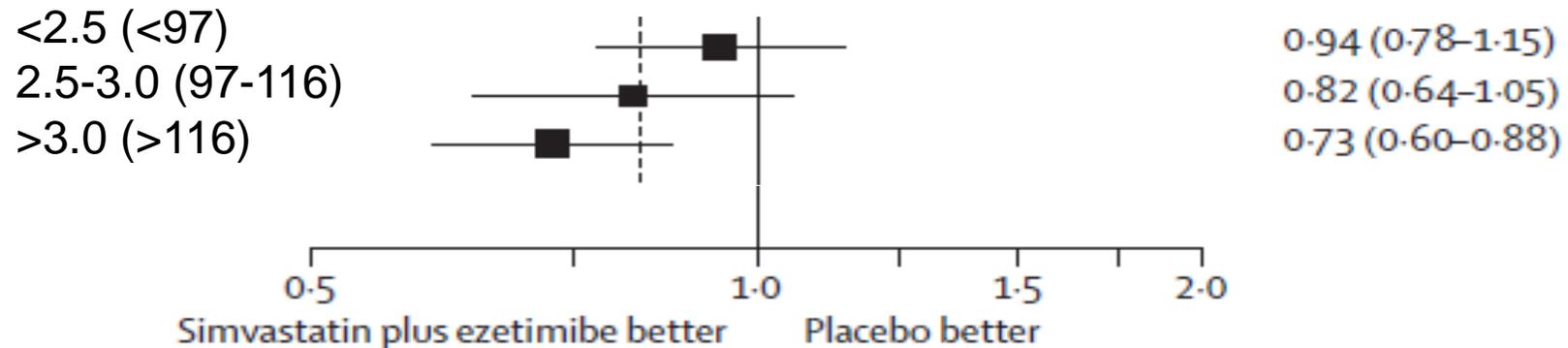
42,814人の心筋梗塞後の患者のregistry (観察研究)



LDLの治療目標

- ▶ ベースラインのLDLが高いほど治療による心血管系イベント抑制効果が高い？

LDL Cholesterol (mmol/L) (mg/dL)

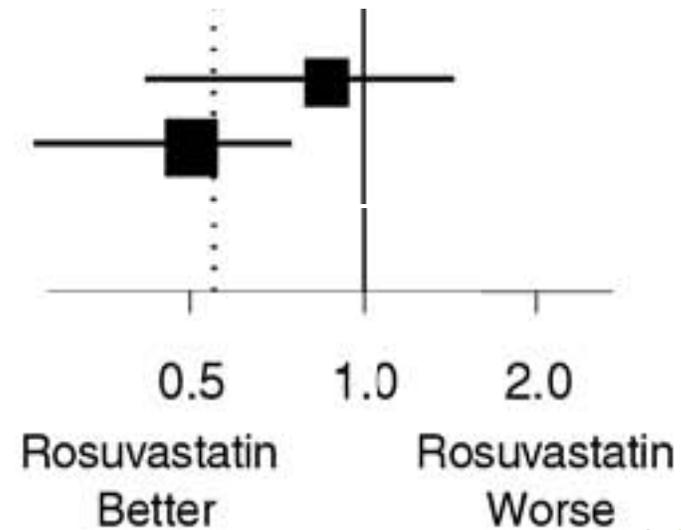


SHARP, Lancet 2011

LDLの治療目標

- ▶ LDLが高いほど治療による心血管系イベント抑制効果が高い？

LDLC \leq 100 mg/dL
LDLC > 100 mg/dL



心血管イベントのハザード比

JUPITER, JACC 2010

LDLの治療目標

- ▶ LDLが高いほど治療による心血管系イベント抑制効果が高い？

冠動脈イベントの発症率(%)

LDL (mg/dL)	Control	Pravastatin
<125	19.0	22.1
125-150	27.5	18.3
>150	32.8	23.3

CARE, Ann Intern Med 2003

CKD患者に脂質低下療法は推奨されるか？

- ▶ 脂質異常症を有するCKD患者に対するスタチン、およびスタチンとエゼチミブ併用による脂質低下療法は、CVDイベント発症ならびに再発、尿蛋白増加および腎機能悪化を抑制する可能性があり、行うよう提案する (B 2)
- ▶ 脂質異常症を有するCKD患者に対するフィブラート系薬による脂質低下療法は、CVDイベント発症ならびに再発の抑制において有用な可能性はあるが、中～高度腎障害患者では慎重投与、もしくは禁忌であり注意を要する (D)
- ▶ 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版cではCKD患者は冠動脈疾患発症の高リスク群に分類され、管理目標を冠動脈疾患の一次予防でLDL-C < 120 mg/dL, Non-HDL-C < 150 mg/dLと設定し、冠動脈疾患既往の二次予防ではLDL-C < 100 mg/dL, Non-HDL-C < 130 mg/dLとしている。本ガイドラインでも動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版cに準拠する値を提案する。

CQ: DMを伴うCKD患者にHbA1c<7.0以下の血糖コントロールは推奨されるか？

- ▶ 糖尿病性腎症患者におけるHbA1c 7.0%未満の血糖管理は、早期腎症から顕性腎症への 進行を抑制するために推奨されるが、顕性腎症期以降の進行抑制に関するエビデンスは不十分である。HbA1c 7.0%未満の血糖管理では低血糖に注意する (B 1)。

CKD患者の血糖コントロールの目標は？

ADVANCE

NEJM 2008

- ▶ 対象患者：55歳以上のtype 2 DM患者、macrovascular or microvascular eventの既往あるいは、心血管系イベントのリスク因子が1つ以上
- ▶ Intensive glycemic control: SUを使ってHbA1c 6.5%未満を目指す
- ▶ BMIの平均値28、ベースラインで60%以上がSUを使用。インスリン使用は1%前後。研究終了時のインスリン使用率はintensive groupで40%ほど、standard groupで24%ほど。
- ▶ 研究終了時のHbA1cはintensive groupで6.5%, standard groupで7.3%
- ▶ Intensive groupでmicrovascular eventが有意に少なかったが、macrovascular eventには差がなかった。

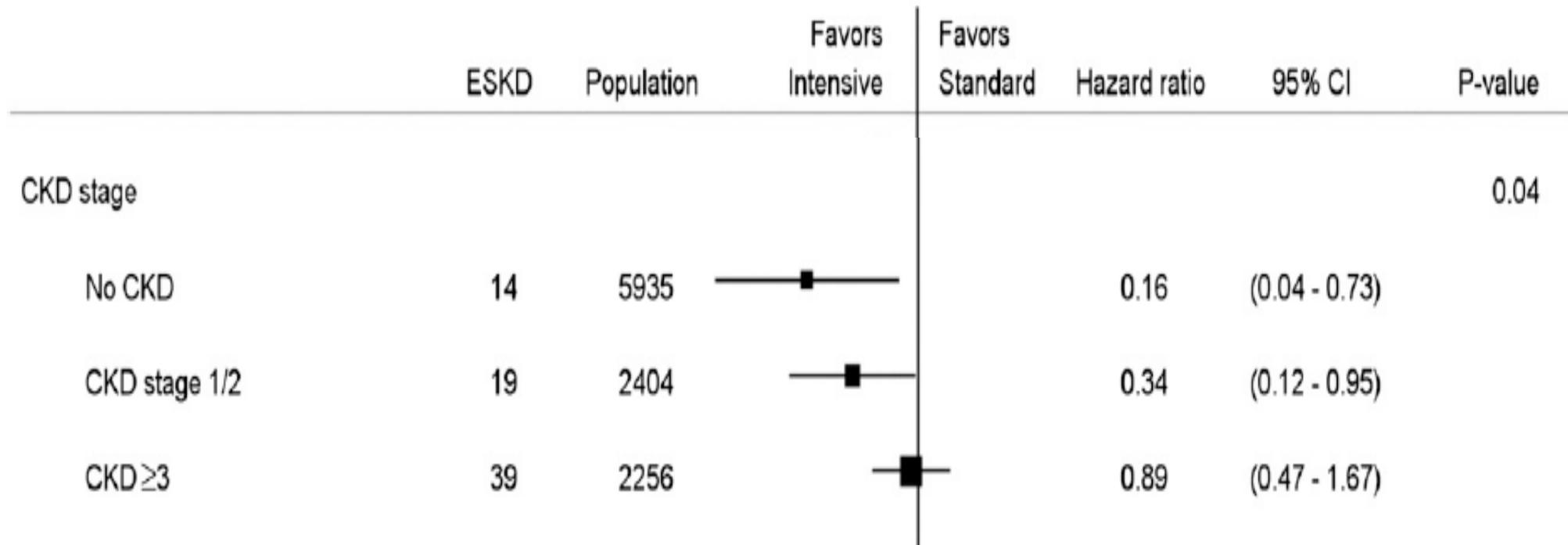
ADVANCE-ON

Table 1—Comparison of NNT over 5 years and 9.9 years to prevent one ESKD event overall

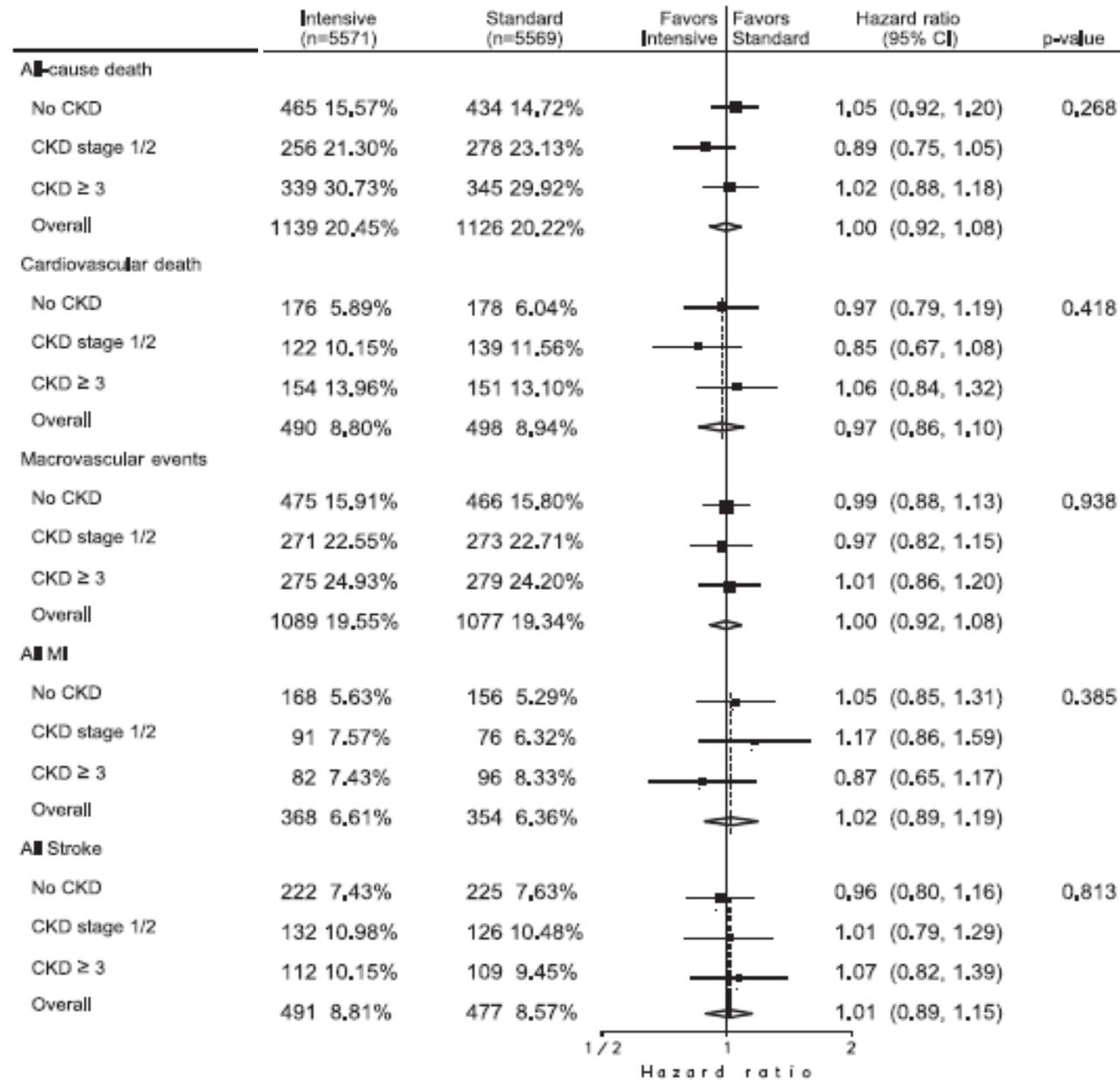
Population and subgroup	5-Year follow-up period				9.9-Year follow-up period			
	Participants, N (%)	Annual event rate		NNT to prevent one ESKD event over 5 years	Participants, N (%)	Annual event rate		NNT to prevent one ESKD over 9.9 years
		Standard, %	Intensive, %			Standard, %	Intensive, %	
Overall	11,140 (100)	0.075	0.026	410	11,140 (100)	0.112	0.061	194
No CKD	5,935 (53.3)	0.014	0.007	2,839	5,935 (53.3)	0.046	0.008	259
CKD stages 1 and 2	2,404 (21.6)	0.106	0.035	283	2,404 (21.6)	0.14	0.048	109
CKD stage ≥ 3	2,256 (20.3)	0.129	0.039	220	2,256 (20.3)	0.232	0.207	393

Diabetes Care 2016;39:694–700

ADVANCE-ON



ADVANCE-ON



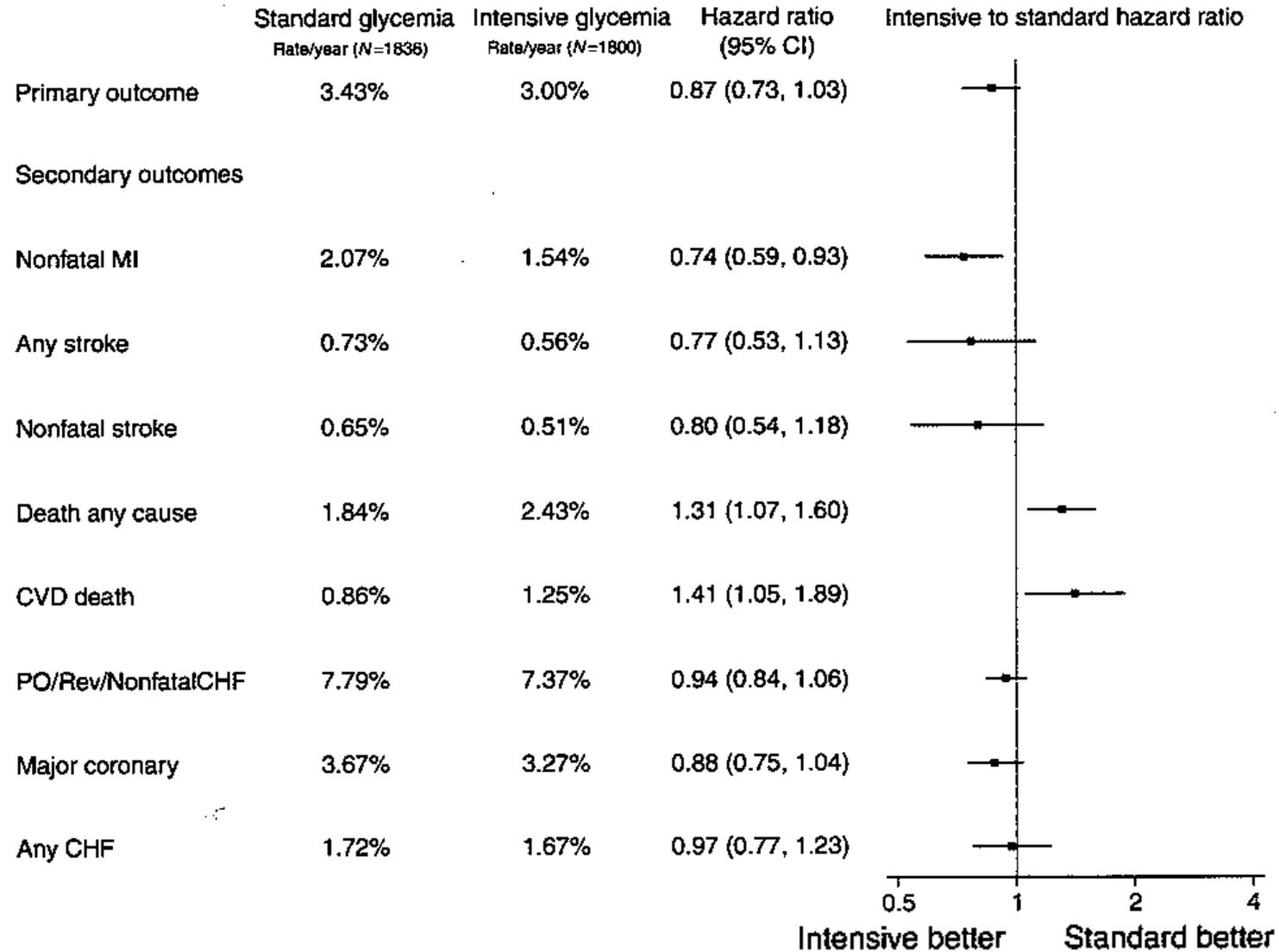
ACCORD, NEJM 2011

- ▶ 対象患者：40-70歳のtype 2 DM患者、心血管系イベントの既往あるいは心血管系イベントのリスク因子あり
- ▶ Intensive glycemc control: HbA1c<6.0%
- ▶ Standard glycemc control: HbA1c 7.0-7.9%
- ▶ Composite CV events (non-fatal MI, non-fatal stroke, CV death)に差はないが、全死亡がintensive groupが多かった。ESRDについて有意差なし。

ACCORD, CKD subgroup analysis

	Overall (N=10,142)	No CKD (N=6506)	With CKD (N=3636)
age	62.2 (6.8)	61.7 (6.5)	63.3 (7.2)
Sex (female)	3904 (38.5)	2577 (39.5)	1327b(3.5)
BMI	32.2 (5.5)	32.1 (5.4)	32.5 (5.6)
Cre (mg/dL)	0.9 (0.2)	0.9 (0.2)	1.0 (0.3)
UACR (mg/g)			
<30	6970 (68.8)	6506 (100)	464 (12.8)
30-300	2492 (24.6)	0	2492 (68.8)
>300	668 (6.6)	0	668 (18.4)
No CKD	6506 (64.1)	6506 (100)	0
CKD stage 1	1449 (14.3)	0	1449 (39.9)
CKD stage 2	1366 (13.5)	0	136 (37.6)
CKD stage 3	821 (8.1)	0	821 (22.6)
Insulin	3545 (35.0)	2005(30.8)	1540 (42.4)
Metformin	6070 (59.9)	3982 (61.2)	2088 (57.4)
SU	5087 (50.2)	3330 (51.2)	1757 (48.3)

ACCORD, CKD subgroup analysis



ACCORD, CKD subgroup analysis

Table 3 | Hypoglycemic episodes requiring assistance with intensive versus standard glycemic therapy in patients with and without CKD

CKD at baseline	Glycemia arm	Events	Percent	Annual incidence
Overall percent and annual incidence of hypoglycemia requiring assistance				
Non-CKD	Standard	172	5.2	1.1
Non-CKD	Intensive	500	15.3	3.5
CKD	Standard	165	9.1	2.0
CKD	Intensive	398	21.5	5.3
Pre-transition percent and annual incidence of hypoglycemia requiring assistance				
Non-CKD	Standard	145	4.4	1.2
Non-CKD	Intensive	474	14.5	4.2
CKD	Standard	129	7.1	2.0
CKD	Intensive	375	20.2	6.1

CKD患者における血糖コントロール目標

- ▶ これまでの研究でCKD stage 3以上における血糖の厳格コントロールによる予後改善効果は認められていない。
- ▶ CKD患者で血糖の厳格コントロールを目指すと低血糖のリスクが上がる。
- ▶ ただし、これまでの研究では、BMIの高い海外の患者で、インスリン、SU剤の使用が多い症例で行われており、BMIが低い日本人で、低血糖のリスクの低いDPP-4, SGLT-2阻害薬を使用して厳格コントロールを目指した場合どうかはわからない。