

HCQ1-1-1: 適切な栄養管理を管理栄養士の監修のもと行うことはCKD進展を抑制するか

推奨文；CKD ステージの進行および腎代替療法の導入を抑制する可能性があるため、栄養管理を管理栄養士の監修のもとで行うことを推奨する。

推奨レベル；1 強く推奨する

エビデンスグレード；C (弱) 効果の推定値に対する確信は限定的である

解説；CKD 診療ガイドライン 2018 および 2023 により、CKD 診療における管理栄養士（を含むチーム医療）の介入の重要性が示されている。本 CQ では CKD 診療ガイドライン 2023 を踏襲し、その検索式を一部アップデートして、管理栄養士（を含むチーム医療）の介入による透析導入と総死亡、および腎機能低下速度をアウトカムとした SR を行った。

CKD 患者は 18 歳以上、かつ CKD ステージ G3-5 で、6 か月以上の介入もしくは観察を行った研究を対象とした。SR の結果、RCT（層別クラスター RCT を含む）が 7 編（1-7）、観察研究が 6 編（8-13）抽出された。透析導入をアウトカムとした 12 研究（1-13）のメタ解析を行ったところ、非介入群と比較して管理栄養士介入群で透析導入抑制効果が認められ、そのオッズ比は 0.55（95%CI 0.32~0.96）であった。一方、総死亡をアウトカムとした 11 研究（1-6, 8, 10-13）のメタ解析ではオッズ比は 0.71（95%CI 0.45~1.10）であったものの、統計学的に明らかな総死亡の抑制効果は認められなかった。また、腎機能低下速度をアウトカムとする報告は、研究期間が短いものが多いことなどが原因で定量的な評価ができなかった。

以上のメタ解析の結果から、管理栄養士（を含むチーム医療）の介入は CKD 患者の透析導入を抑制する効果が示された。今回 SR で抽出された RCT は介入期間が 6 か月から 1 年程度の短期間の RCT が多く、腎機能低下や総死亡などのアウトカムが発生し難いことが考えられる。しかし、少なくともその介入が腎機能低下速度や総死亡に悪影響を及ぼした報告は認められていない（1-13）。これらのことから、管理栄養士（を含むチーム医療）の介入が推奨される。

上述の RCT においては、わが国で行われた FROM-J 研究にて、管理栄養士が定期的な生活食事指導を行うことによって、血清クレアチニン 2 倍化と CKD ステージ G3 の患者の eGFR 低下に対する抑制効果が認められた（7）。また非盲検ではあるが別の RCT においても、介入群の eGFR 低下を非介入と比較して有意に減少させたという報告もあった（3）。現状では、管理栄養士（を含むチーム医療）による介入を検討した RCT が限られており、かつ研究デザインも様々である。今後、質の高い研究が増えることで、ハードアウトカムの改善についての検証が必要である。

上述の観察研究においては、管理栄養士（を含むチーム医療）の介入が非介入群と比較して eGFR 低下が抑制され、透析導入を遅らせることができたという報告があった（8-10, 12）。また、管理栄養士を含むチーム医療の介入が、CKD ステージ G3 患者の eGFR 低下速度を抑制した報告もある（8）。さらに、透析導入前の死亡を管理栄養士（を含むチーム医療）の介入により抑制できたという報告があった（13）。この報告も含め、観察研究を対象にメタ解析を行ったところ、そのオッズ比は 0.55（95%CI 0.30~1.01）であったことから、管理栄養士の介入は透析導入前の死亡を抑制する傾向にあると推察される。

参考文献

引用文献

1. Beetham KS, et al. J Am Soc Nephrol. 2022 Feb;33(2):431-441.
2. Fogelfeld L, et al. J Diabetes Complications. 2017 Mar;31(3):624-630.
3. Hamidiashirazi M, et al. Br J Nutr. 2023 Jun 14;129(11):1877-1887.
4. Ishani A, et al. Am J Kidney Dis 2016; 68: 41-9.
5. Jiamjariyapon T, et al. BMC Nephrol. 2017 Mar 2;18(1):83.
6. Kelly JT, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2020 Mar 6;15(3):330-340.
7. Yamagata K, et al. Plos One 2016; 11: e0151422.
8. Bayliss EA, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Apr;6(4):704-10.
9. de Waal D, et al. J Ren Nutr. 2016 Jan;26(1):1-9.
10. Ino J, et al. Intern Med. 2021 Jul 1;60(13):2017-2026.
11. Kaiser P, et al. J Med Internet Res. 2020 Feb 12;22(2):e17194.
12. Notaras S, et al. Nephrology (Carlton). 2020 May;25(5):390-397.
13. Pérez-Torres A, et al. Nutrients. 2021 Feb 14;13(2):621.

HCQ1-1-2: ヘルスケアサービスやデジタルアプリによる適切な栄養管理を管理栄養士の監修のもと行うことはCKD 進展を抑制するか

推奨文；管理栄養士の監修のもとヘルスケアサービスやデジタルアプリを用いた栄養管理を行うことで、腎機能低下を抑制する可能性があるが、今後のより詳細な検証が必要である。

推奨レベル；推奨なし

エビデンスグレード；十分なエビデンスなし

解説；管理栄養士（もしくは管理栄養士を含むチーム医療）による CKD 患者への介入を web やアプリ等を用いて行った試験について、アウトカムを透析導入、総死亡として SR を行った。18 歳以上、ステージ 3-5 の CKD 患者において、6 ヶ月以上の介入ないし観察を行った研究を対象とした。その結果 RCT は抽出されず、非ランダム化比較試験が 2 篇抽出された。

抽出された研究が 2 篇のみであるためメタ解析や定量的な評価はできなかった。Barahimi らの非ランダム化比較試験では、e-learning プログラムを PC で学習することによって、CKD の定義などの基本的な知識に加えて治療目標や栄養管理、運動療法、自己管理などの介入が行われた(1)。半年間の介入で介入群の eGFR(mL/min/1.73m²)が 51.1±8.0 から 57.8±11.5 に上昇しており、対照群では 49.9±7.6 から 47.6 ±8.7 に低下していたことから、半年間の限られた期間ではあるが、腎機能低下の抑制に有効であったと筆者らは報告している。また Kaiser らの非ランダム化比較試験では、オンラインで管理栄養士を含むチーム医療の介入プログラムが行われた(2)。9 ヶ月の介入期間と観察期間が設けられ、その中央値は 15.7 ヶ月間であった。研究の主要評価項目である CKD に関する知識は介入により有意に改善されていた (p<0.001)。また、透析導入率（腎移植を含む）は介入期間では介入群は 6 人(17%)で対照群は 5 人(8%)、観察期間は介入群で 12 人(32%)であり対照群は 9 人 (15%)であった。総死亡は介入期間では介入群で 1 人(3%)であり対照群で 8 人(13%)、観察期間は介入群で 4 人(11%)であり対照群で 10 人 (16%)、と両群に明らかな差は認められなかった。

このように 2 篇のみの限られた研究であるため定量的な評価は難しいが、いずれの研究で

も少なくとも明確な不利益は報告されていない。今後、研究が発展しヘルスケアサービスやデジタルアプリを用いた管理栄養士の介入による CKD 進展の抑制に関する検証が必要である。

参考文献

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 2023

引用文献

1. Hamid Barahimi et al. Iran J Kidney Dis. 2017 Jul;11(4):280-285.
2. Paulina Kaiser et al. J Med Internet Res. 2020 Feb 12;22(2):e17194.

HCQ1-2-1: 適切な食塩摂取はCKD発症を抑制するか？

推奨文；非CKD患者において食塩摂取制限によるCKD発症の抑制効果は明確ではない。

推奨レベル；推奨なし

エビデンスグレード；十分なエビデンスなし

解説；非CKD患者を対象とし、食塩制限によるCKDの発症に関してSRを行った。CKD発症のアウトカムは①CKD発症、②腎機能（糸球体濾過量：eGFR、Crなど）増悪、③アルブミン尿（蛋白尿）増悪とした。

SRでは本邦からの4研究22-25を含む観察研究28編10,11,23-47とRCT1編48の計29編の研究を対象とした。CKD進展のSRと比較して大部分が観察研究の解析となった。

最も多く評価されていたアウトカムはCKD発症で14編あるが全て観察研究で25,28,32,33,35-38,40-43,45,47、4編でのみ食塩摂取量とCKD発症に有意な相関が示されていた25,33,38,45。また、「CKD発症：incident CKD」の定義は「eGFR<60」ではあるものが多いが、報告によって異なっていた。さらに純粋に食塩制限のみの効果の評価したものは限定的で、いわゆるDASH dietなどの効果の評価しているものが大半であった28,32,35,36,38,45。DASH dietなどの効果を見ながら、さらに食塩制限に関して評価しているものも存在したが32,35,38、DASH diet遵守ではCKD発症抑制効果が示されるものの、食塩摂取制限のみでは効果が示されていないものも散見された32,35。加えて、食塩摂取に加えてカリウム摂取も評価したものでは食塩摂取制限だけによる効果と食塩摂取に加えてカリウム摂取推奨を行うことで効果が異なることを示したものもあった37,42。

腎機能（糸球体濾過量：eGFR、Crなど）増悪の評価をしたものは9編あるが、全て観察研究で10,11,23,24,26,29,31,34,39、3編でのみ食塩摂取量とeGFR低下に有意な相関が示されていた24,29,39。

アルブミン尿（蛋白尿）の評価をしたものはRCTの1編48を含めて9編あるが22,26,27,29,30,44,46,48、3編でのみ食塩摂取制限によりアルブミン尿低下を示唆する結果となった27,44,48。1編あるRCTでは食塩摂取量を2群に分けた単変量解析にてアルブミン尿に有意差を示したに過ぎない48。

以上より、非CKD患者において食塩摂取制限によるCKD発症効果を示唆する報告は非常に限定的であり、大部分が観察研究であった。対象も一般人から高血圧患者や糖尿病などのCKD発症ハイリスクを対象としているものなど幅広い。従って、現時点ではCKD発症に対する食塩摂取制限のエビデンスはほぼ無いと言わざるを得ない。加えて、食塩摂取制限のみでなくカリウム摂取推奨を含めた包括的なDASH dietなどの食事管理が主流であり、実用的であるという印象を持った。

HCQ1-2-1: 適切な食塩摂取はCKD進展を抑制するか？

推奨文；CKD患者において尿蛋白の抑制のため、6g/日未満の食塩摂取制限を推奨する。ただし、末期腎不全、eGFRに対する効果は不明である。

推奨レベル；1 強く推奨する

エビデンスグレード；C（弱） 効果の推定値に対する確信は限定的である

解説；CKD患者を対象とし、食塩制限によるCKDの進展（対象は）に関してSRを行った。CKD進展のアウトカムは①腎死（透析導入）、②腎機能（糸球体濾過量：eGFR、Crなど）

増悪、③蛋白尿（アルブミン尿）増悪とした。

CKD ガイドライン 2023 年以降の文献で、新たに該当するものは見当たらなかったため、上記のアウトカムに該当する文献で SR を行った。

観察研究 11 編 1-11 と RCT 8 編 12-19 の計 19 編の研究を対象とした。最も多く評価されていたアウトカムが尿蛋白で 10 編あり（尿蛋白のみが 4 編 6,13,14,16、アルブミン尿のみが 3 編 7,12,17、尿蛋白とアルブミン尿が 3 編 15,18,19）、アルブミン尿の 1 編を除いて食塩摂取制限により有意に尿蛋白は低下していた。McMahon らによるメタ解析によると、1 日食塩摂取量 4.8g 減少毎に尿蛋白は 34%減少、アルブミン尿は 36%減少していた 20。

腎機能（糸球体濾過量：eGFR、Cr など）に関して評価した RCT は 6 編あり 15-19,21、有意な効果を示したものは 1 編のみで観察期間も短かった（中央値 7 週間：1-36 週間）。

末期腎不全について評価した RCT は存在しなかった。観察研究でアウトカムを末期腎不全としたものは 9 編あり 1-5,8-11、観察期間が数年に及ぶものも存在するが、交絡調整を行っているものは限定的で、結果に一貫性はなかった。

有害事象として急性腎障害の発症を評価した RCT は無かった。

以上より、CKD 患者において食塩摂取制限による効果は蛋白尿改善という点でエビデンスが強いと判断される。しかしながら、経過観察期間が数週程度と短い上に、腎機能（糸球体濾過量や末期腎不全）についての効果は不明で、臨床アウトカム全般に対するエビデンスは弱いと言わざるを得ない。

食塩摂取制限の目標値に関しては、各 RCT における食塩摂取制限群の摂取量が概ね 6g/日前後であったことから、上限値としては 6g/日未満を推奨するのが妥当と考える。一方で、下限値に関してアウトカム評価した RCT は存在しなかった。過度な食塩取制限が低栄養などの有害事象を起こすことは予想されるが、エビデンスという観点から下限値を設定することは難しいと判断した。

HCQ1-2-2: ヘルスケアサービスやデジタルアプリによる適切な食塩摂取は CKD 発症、および進展を抑制するか？

推奨文：なし

SR は①該当する文献検索、②前段の CQ「適切な食塩摂取は CKD 発症、および進展を抑制するか？」の SR の過程で抽出された文献で「ヘルスケアサービスやデジタルアプリ」の介入を示唆するものがあるかの吟味、の 2 通りで行った。

① に関しては検索結果で本 CQ に該当する文献が得られなかった。

② に関しても文献吟味で本 CQ に該当する文献が得られなかった。

以上より現時点で本 CQ に対して疫学的な回答は困難な状態と判断する。

引用文献

1. Mazarova A, Molnar AO, Akbari A, et al. The association of urinary sodium excretion and the need for renal replacement therapy in advanced chronic kidney disease: A cohort study. *BMC Nephrol.* 2016;17(1). doi:10.1186/s12882-016-0338-z
2. Kanauchi N, Ookawara S, Ito K, et al. Factors affecting the progression of renal dysfunction and the importance of salt restriction in patients with type 2 diabetic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2015;19(6):1120-1126. doi:10.1007/s10157-015-1118-y
3. Fan L, Tighiouart H, Levey AS, Beck GJ, Sarnak MJ. Urinary sodium excretion and kidney failure

- in nondiabetic chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014;86(3):582-588. doi:10.1038/ki.2014.59
4. Vegter S, Perna A, Postma MJ, Navis G, Remuzzi G, Ruggenti P. Sodium intake, ACE inhibition, and progression to ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2012;23(1):165-173. doi:10.1681/ASN.2011040430
 5. Heerspink HJL, Holtkamp FA, Parving HH, et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int.* 2012;82(3):330-337. doi:10.1038/ki.2012.74
 6. Weir MR, Townsend RR, Fink JC, et al. Urinary sodium is a potent correlate of proteinuria: Lessons from the chronic renal insufficiency cohort study. *Am J Nephrol.* 2012;36(5):397-404. doi:10.1159/000342966
 7. Martinez MG, dos Santos Silva V, do Valle AP, et al. Association between sodium intake and urinary fractional albumin and immunoglobulin g excretion in chronic nondialytic renal disease: A prospective longitudinal study. *Nephron.* 2019;143(1):62-67. doi:10.1159/000500548
 8. McQuarrie EP, Traynor JP, Taylor AH, et al. Association between urinary sodium, creatinine, albumin, and long-term survival in chronic kidney disease. *Hypertension.* 2014;64(1):111-117. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.03093
 9. He J, Mills KT, Appel LJ, et al. Urinary sodium and potassium excretion and CKD progression. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2016;27(4):1202-1212. doi:10.1681/ASN.2015010022
 10. Smyth A, Dunkler D, Gao P, et al. The relationship between estimated sodium and potassium excretion and subsequent renal outcomes. *Kidney Int.* 2014;86(6):1205-1212. doi:10.1038/ki.2014.214
 11. Zhang YM, Zheng J, Gaunt TR, Zhang H. Mendelian Randomization Analysis Reveals a Causal Effect of Urinary Sodium/Urinary Creatinine Ratio on Kidney Function in Europeans. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8. doi:10.3389/fbioe.2020.00662
 12. Hwang JH, Chin HJ, Kim S, et al. Effects of intensive low-salt diet education on albuminuria among nondiabetic patients with hypertension treated with olmesartan: A single-blinded randomized, controlled trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2014;9(12):2059-2069. doi:10.2215/CJN.01310214
 13. Vogt L, Waanders F, Boomsma F, de Zeeuw D, Navis G. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2008;19(5):999-1007. doi:10.1681/ASN.2007060693
 14. Slagman MCJ, Waanders F, Hemmelder MH, et al. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: Randomised controlled trial. *BMJ (Online).* 2011;343(7818). doi:10.1136/bmj.d4366
 15. McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, et al. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2013;24(12):2096-2103. doi:10.1681/ASN.2013030285
- Meuleman Y, Hoekstra T, Dekker FW, et al. Sodium Restriction in Patients With CKD: A Randomized Controlled Trial of Self-management Support. *American Journal of Kidney Diseases.* 2017;69(5):576-586. doi:10.1053/j.ajkd.2016.08.042
17. Saran R, Padilla RL, Gillespie BW, et al. A randomized crossover trial of dietary sodium restriction in stage 3–4 CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2017;12(3):399-407. doi:10.2215/CJN.01120216
 18. Keyzer CA, Van Breda GF, Vervloet MG, et al. Effects of Vitamin D receptor activation and dietary

- sodium restriction on residual albuminuria in CKD: The ViRTUE-CKD trial. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28(4):1296-1305. doi:10.1681/ASN.2016040407
19. Kwakernaak AJ, Krikken JA, Binnenmars SH, et al. Effects of sodium restriction and hydrochlorothiazide on RAAS blockade efficacy in diabetic nephropathy: A randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(5):385-395. doi:10.1016/S2213-8587(14)70030-0
 20. McMahon EJ, Campbell KL, Bauer JD, Mudge DW, Kelly JT. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;2021(6). doi:10.1002/14651858.CD010070.pub3
 21. De Brito-Ashurst L, Perry L, Sanders TAB, et al. The role of salt intake and salt sensitivity in the management of hypertension in South Asian people with chronic kidney disease: A randomized controlled trial. *Heart*. 2013;99(17):1256-1260. doi:10.1136/heartjnl-2013-303688
 22. Horikawa C, Yoshimura Y, Kamada C, et al. Dietary sodium intake and incidence of diabetes complications in Japanese patients with type 2 diabetes: Analysis of the Japan diabetes complications study (JDACS). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(10):3635-3643. doi:10.1210/jc.2013-4315
 23. Tabara Y, Takahashi Y, Setoh K, et al. Prognostic Significance of Spot Urine Na/K for Longitudinal Changes in Blood Pressure and Renal Function: The Nagahama Study. *Am J Hypertens*. 2017;30(9):899-906. doi:10.1093/ajh/hpx075
 24. Hattori H, Hirata A, Kubo S, et al. Estimated 24 h urinary sodium-to-potassium ratio is related to renal function decline: A 6-year cohort study of Japanese urban residents. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(16):1-12. doi:10.3390/ijerph17165811
 25. Sugiura T, Takase H, Ohte N, Dohi Y. Dietary salt intake is a significant determinant of impaired kidney function in the general population. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43(4):1245-1254. doi:10.1159/000492406
 26. Lin J, Fung TT, Hu FB, Curhan GC. Association of dietary patterns with albuminuria and kidney function decline in older white women: A subgroup analysis from the nurses health study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2011;57(2):245-254. doi:10.1053/j.ajkd.2010.09.027
 27. Forman JP, Scheven L, De Jong PE, Bakker SJL, Curhan GC, Gansevoort RT. Association between sodium intake and change in uric acid, urine albumin excretion, and the risk of developing hypertension. *Circulation*. 2012;125(25):3108-3116. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.096115
 28. Crews DC, Kuzmarsi MF, Miller ER, Zonderman AB, Evans MK, Powe NR. Dietary Habits, Poverty, and Chronic Kidney Disease in an Urban Population. *Journal of Renal Nutrition*. 2015;25(2):103-110. doi:10.1053/j.jrn.2014.07.008
 29. Lin J, Hu FB, Curhan GC. Associations of diet with albuminuria and kidney function decline. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(5):836-843. doi:10.2215/CJN.08001109
 30. Chang A, Van Horn L, Jacobs DR, et al. Lifestyle-related factors, obesity, and incident microalbuminuria: The CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013;62(2):267-275. doi:10.1053/j.ajkd.2013.02.363
 31. Khosravi A, Khaledifar A, Gharipour M, Bahonar A, Sarrafzadegan N. *Association between Dietary Salt Intake and Reservation of Renal Function in Patients with Mild Hypertension*. Vol 11.; 2015. www.mui.ac.ir
 32. Rebholz CM, Anderson CAM, Grams ME, et al. Relationship of the American heart association's impact goals (Life's Simple 7) with risk of chronic kidney disease: Results from the atherosclerosis risk in communities (ARIC) cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(4). doi:10.1161/JAHA.116.003192
 33. Farhadnejad H, Asghari G, Mirmiran P, Yuzbashian E, Azizi F. Micronutrient intakes and incidence of

- chronic kidney disease in adults: Tehran Lipid and Glucose Study. *Nutrients*. 2016;8(4). doi:10.3390/nu8040217
34. Dunkler D, Kohl M, Teo KK, et al. Dietary risk factors for incidence or progression of chronic kidney disease in individuals with type 2 diabetes in the European Union. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;30:iv76-iv85. doi:10.1093/ndt/gfv086
 35. Rebholz CM, Crews DC, Grams ME, et al. DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) Diet and Risk of Subsequent Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016;68(6):853-861. doi:10.1053/j.ajkd.2016.05.019
 36. Liu Y, Kuzmarsi MF, Miller ER, et al. Dietary Habits and Risk of Kidney Function Decline in an Urban Population. *Journal of Renal Nutrition*. 2017;27(1):16-25. doi:10.1053/j.jrn.2016.08.007
 37. Mirmiran P, Nazeri P, Bahadoran Z, Khalili-Moghadam S, Azizi F. Dietary sodium to potassium ratio and the incidence of chronic kidney disease in adults: A longitudinal follow-up study. *Prev Nutr Food Sci*. 2018;23(2):87-93. doi:10.3746/pnf.2018.23.2.87
 38. Asghari G, Yuzbashian E, Mirmiran P, Azizi F. The association between Dietary Approaches to Stop Hypertension and incidence of chronic kidney disease in adults: The Tehran Lipid and Glucose Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2017;32:ii224-ii230. doi:10.1093/ndt/gfw273
 39. Deriaz D, Guessous I, Vollenweider P, et al. Estimated 24-h urinary sodium and sodium-to-potassium ratio are predictors of kidney function decline in a population-based study. *J Hypertens*. 2019;37(9):1853-1860. doi:10.1097/HJH.0000000000002098
 40. Swift SL, Drexler Y, Sotres-Alvarez D, et al. Associations of sodium and potassium intake with chronic kidney disease in a prospective cohort study: findings from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos, 2008–2017. *BMC Nephrol*. 2022;23(1). doi:10.1186/s12882-022-02754-2
 41. Kim J, Lee J, Kim KN, et al. Association between dietary mineral intake and chronic kidney disease: The health examinees (HEXA) study. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(6). doi:10.3390/ijerph15061070
 42. Kieneker LM, Bakker SJL, de Boer RA, Navis GJ, Gansevoort RT, Joosten MM. Low potassium excretion but not high sodium excretion is associated with increased risk of developing chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2016;90(4):888-896. doi:10.1016/j.kint.2016.07.012
 43. Sharma S, McFann K, Chonchol M, De Boer IH, Kendrick J. Association between dietary sodium and potassium intake with chronic kidney disease in US adults: A cross-sectional study. *Am J Nephrol*. 2013;37(6):526-533. doi:10.1159/000351178
 44. Cirillo M, Cavallo P, Zulli E, et al. Sodium intake and proteinuria/albuminuria in the population—observational, cross-sectional study. *Nutrients*. 2021;13(4). doi:10.3390/nu13041255
 45. Yuzbashian E, Asghari G, Mirmiran P, Amouzegar-Bahambari P, Azizi F. Adherence to low-sodium Dietary Approaches to Stop Hypertension-style diet may decrease the risk of incident chronic kidney disease among high-risk patients: A secondary prevention in prospective cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018;33(7):1159-1168. doi:10.1093/ndt/gfx352
 46. Aaron KJ, Campbell RC, Judd SE, Sanders PW, Muntner P. Association of dietary sodium and potassium intakes with albuminuria in normal-weight, overweight, and obese participants in the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2011;94(4):1071-1078. doi:10.3945/ajcn.111.013094
 47. Olde Engberink RHG, Van Den Hoek TC, Van Noordenne ND, Van Den Born BJH, Peters-Sengers H, Vogt L. Use of a single baseline versus multiyear 24-hour urine collection for estimation of long-term sodium intake and associated cardiovascular and renal risk. *Circulation*. 2017;136(10):917-926. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029028
 48. He FJ, Marciniak M, Visagie E, et al. Effect of modest salt reduction on blood pressure,

urinary albumin, and pulse wave velocity in white, black, and asian mild hypertensives.
Hypertension. 2009;54(3):482-488. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133223

HCQ1-3-1: 適切なたんぱく質摂取は CKD 進展を抑制するか

推奨文；CKD の進行，末期腎不全への進展，蛋白尿の抑制のため，低たんぱく質食を推奨する。ただし，CKD の原疾患・重症度や併存疾患，栄養状態・消耗の有無を含む合併症，栄養障害のリスク，食事療法に対するアドヒアランスを評価し，総合的な栄養療法の一貫として行う必要がある。そのためには，腎臓専門医，管理栄養士を含む医療チームと患者・家族との密接な連携が求められる。

推奨レベル；1 強く推奨する

エビデンスグレード；B（中） 効果の推定値に対する中程度の確信がある

解説；三大栄養素は，糖質・脂質・たんぱく質であるが，たんぱく質からは，窒素代謝産物が産生され，尿毒症と関連する可能性が示唆されている。また，アミノ酸の摂取は，糸球体における過剰濾過の原因となるため，尿蛋白の増加，長期的には，腎機能の低下につながる可能性がある。このため，尿蛋白の抑制，腎機能低下の進展抑制，尿毒症の貯留による腎代替療法の必要性のいずれにおいても，食事療法において，たんぱく質を制限する，低たんぱく質食(low-protein diet, LPD)が，慢性腎不全患者における，食事療法として，古くから行われてきた。日本腎臓学会が編集した CKD 診療ガイドライン 2023 においても，CKD の進行を抑制するための方策として，明確なたんぱく質の摂取量の基準は示さなかったが，たんぱく質摂取量を制限することを推奨している。ただ，同時に個別性をもった総合的な栄養療法の一環として行うべきであることも強く推奨している。

1980 年代から，こうした低たんぱく質食あるいは，必須アミノ酸や，その炭素骨格である α ケト酸を補充した超低たんぱく質食(very low-protein diet, VLPD)の，蛋白尿，腎機能，末期腎不全への進展や生命予後などの臨床的アウトカムに対する効果が検証されてきた。

ランダム化比較試験については，対象患者，介入方法，対象群の治療内容，臨床的アウトカムについて，それぞれ評価を行った。対象患者については，原疾患が糖尿病性腎症患者に限定したもの¹⁻⁵⁾，糖尿病性腎症に限定しなかったものに分けられる⁶⁻¹²⁾。

この中で最も有名なスタディが，1994 年に公表された MDRD スタディである⁸⁾。スタディ A では，585 人の患者（GFR 25～55 ml/min/1.73 m²）を対象として，通常たんぱく質食(1.3 g/kg/日)または LPD(0.58 g/kg/日)にランダムに割りつけ，GFR の推移をみた。一方，スタディ B では，255 人の患者（GFR 13～24 ml/min/1.73 m²）を対象として，LPD (0.58 g/kg/日)あるいはケト酸・アミノ酸を補充した VLPD (0.28 g/kg/日)にランダムに割りつけ，GFR の推移と末期腎不全・死亡とについて検討がなされた。その結果，スタディ A，スタディ B とも GFR については，二群間に差が見られなかったとしている。また，末期腎不全への移行，死亡についても差がみられなかったとしている⁸⁾。その他，LPD(0.6g/kg/日)，低リン食(800mg/日)と通常食(たんぱく質 >0.8g/kg/日)のクレアチニンクリアランスの推移について評価を行った検討⁷⁾，高度たんぱく質制限(0.55g/kgIBW/日)と通常たんぱく質制限(0.8g/kg/日)との比較で末期腎不全，死亡のリスクについて評価した検討¹⁰⁾，ケト酸・必須アミノ酸を補充した VLPD(0.60g/kgIBW/日)と，標準的な LPD (0.83g/kgIBW/日)との比較で腎予後・生命予後に与える影響を検討した報告¹²⁾においては，いずれもたんぱく質を抑えることの優位性は示されなかった。一方，たんぱく質制限食 0.4 g/kg と通常食 (> 0.75 g/kg of BW/ 日)との比較で，LPD では，GFR の低下率が抑制されたとする報告⁶⁾，非糖尿病性腎症の患者を対象とした検討で，LPD 0.6 g/kg 体重/日が，通常食（たんぱく質指示量なし：実際の平均摂取量：1.54 g/kg 体重/日）と比較して GFR 低下速度が抑制されたとする報告がある⁹⁾。さらに，GFR<30ml/min/1.73m²，尿蛋白<1g/gCr の患者を対象として，ケトダイエット（0.3 g/kg の植物性たんぱく質と 1 cps/5 kg のケトアナログ摂取）と，LPD (0.6 g/kg) との比較で，ケトダイエット群で腎代替療法の開始か eGFR の 50%以上の減少で表される複合エンドポイント

を有意に抑制(HR 0.10, 95% 0.05 – 0.20)した。特に GFR<15ml/min/1.73m²の群では治療必要数が 1.3 (1.1 – 1.6)と非常に有効であった¹¹⁾。さらに、70 歳以上の糖尿病を持たない腎不全患者(GFR 5~7ml/min)に対して、アミノ酸・ビタミンを補充した VLPD と、透析を直後から開始した群で 1 年間の生存率が変わらず、約 11 ヶ月にわたって透析開始を先延ばしできたとした報告もある¹³⁾。

糖尿病患者においては、1 型糖尿病、2 型糖尿病を対象としたそれぞれの報告がある。1 型糖尿病に対しては、1990 年代から、複数の報告で¹⁻³⁾、LPD により、腎機能の低下の進展が抑制されたとした報告がある一方、2 型糖尿病に対しては、進展抑制効果を認めなかったとする複数の報告がみられている^{4,5)}。

こうした、ランダム化比較試験のメタ解析が¹⁴⁻³⁴⁾数多く行われてきている。

1998 年に公表された、24 研究、計 2,248 例(うち RCT 13 件、計 1,919 例)を含めたメタ解析では、RCT のみを対象として検討した結果、たんぱく質制限によって抑制される GFR 低下速度は、年間 0.53 mL/分/年であったとし、軽度の腎機能低下速度の抑制効果が示されてきた¹⁶⁾。さらに、2006 年¹⁸⁾、2009 年²¹⁾に公表されたメタ解析では、それぞれ 8、10 のランダム化比較試験が組み入れられているが、いずれも死亡あるいは末期腎不全からなる複合エンドポイントのリスク比は、0.69 (95%CI 0.56 – 0.86)および 0.68 (95%CI 0.55~0.84)であった。さらに、介入群のたんぱく質摂取量が 0.3~0.6g/kg/日のスタディでより有効であったとした。

一方、1990 年代から、2020 年に公表された、非糖尿病性腎症(CKD stage 3-5)を対象として、12 ヶ月以上の観察期間を設けた 17 のランダム化比較試験のメタ解析においては、VLPD によって ESKD への進展が抑制されたが、それ以外 ESKD、GFR 値、死亡には差がみられなかったとしている³¹⁾。

糖尿病性腎症を対象としたメタ解析も複数公表されている^{19, 20, 22, 26, 29, 30)}。ランダム化比較試験 13 試験を組み入れたスタディでは、試験終了時の GFR が 5.82ml/min/1.73m²だけ高いとした報告²²⁾、ランダム化比較試験 20 試験を組み入れたスタディで尿中アルブミン(SMD:0.62)、尿蛋白量(SMD:0.69)の有意な改善を認めたとする報告²⁹⁾、さらに 29 のランダム化比較試験を組み入れた検討で、尿蛋白量の有意な減少を認めた(WMD -0.42 g/day)とする報告³⁰⁾などがある。一方で、腎機能については、1 型、2 型のいずれにおいても、有意な改善は認められなかったとする報告¹⁹⁾、ランダム化比較試験 8 報を含めた検討で、GFR の変化は有意ではなかった(0.50mL/min/1.73m²)とする報告、さらに、GFR (MD1.59 ml/min/1.73m²)だけではなく尿蛋白(SMD -0.48)においても差が見られなかったとするものもある²⁰⁾。

以上から、必ずしも一律な結果ではないものの、CKD 患者におけるたんぱく質摂取の抑制は、末期腎不全への進展抑制、腎機能低下速度の抑制、尿蛋白の抑制効果が見られる可能性がある。

一方、メタ解析では、PEW の増加や²⁵⁾、アルブミンの減少はみられなかった²⁷⁾ものの、BMI が減少した^{27,30)}とする報告がある。特に、長期間(≥12 ヶ月)、高齢者(≥60 歳)において BMI の低下が大きかった³⁰⁾としている。さらに、LPD の長期効果を見た検討で、LPD 群の生命予後が不良であったとする報告があるが、LPD 群でエネルギー摂取量が大きく減少していたことが示されている(LP群 21.9±4.6, VLP群 22.0±4.7 kcal/kg/day)³⁵⁾。これらの事実は、LPD を提供する場合においても、画一的に行うのではなく、たんぱく質・エネルギーの摂取量や、体重をはじめとする栄養状態を定期的にモニタしていく必要がある。

さらに、アドヒアランスの確保も重要である。MDRD 試験においても、VLPD (0.28 g/kg/day)、LPD (0.58 g/kg/day)に割り付けられた患者のたんぱく質摂取量はそれぞれ 0.4 g/kg/day、0.8 g/kg/day 程度にとどまっていた。さらに、必要エネルギーを確保するためには、特殊食品の使用が必要である。

これらの課題が存在するため、LPDにおいては、画一的に指導するべきではなく、CKDの原疾患・重症度や併存疾患、栄養状態・消耗の有無を含む合併症、栄養障害のリスク、食事療法に対するアドヒアランスを評価し、適応を十分に判断し、単なるたんぱく質の制限にとどまらず、総合的な栄養療法の一環として、医療チームと患者・家族の協力の上に行う必要がある。

引用文献

1. Brouhard BH, *et al.*: Effect of dietary protein restriction on functional renal reserve in diabetic nephropathy. *Am J Med* **89** (4): 427-31, 1990
2. Zeller K, *et al.*: Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* **324** (2): 78-84, 1991
3. Hansen HP, *et al.*: Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* **62** (1): 220-8, 2002
4. Pijls LT, *et al.*: Protein restriction, glomerular filtration rate and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Eur J Clin Nutr* **56** (12): 1200-7, 2002
5. Koya D, *et al.*: Long-term effect of modification of dietary protein intake on the progression of diabetic nephropathy: a randomised controlled trial. *Diabetologia* **52** (10): 2037-45, 2009
6. Ihle BU, *et al.*: The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med* **321** (26): 1773-7, 1989
7. Williams PS, *et al.*: Failure of dietary protein and phosphate restriction to retard the rate of progression of chronic renal failure: a prospective, randomized, controlled trial. *Q J Med* **81** (294): 837-55, 1991
8. Klahr S, *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* **330** (13): 877-84, 1994
9. Meloni C, *et al.*: Adequate protein dietary restriction in diabetic and nondiabetic patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* **14** (4): 208-13, 2004
10. Cianciaruso B, *et al.*: Effect of a low- versus moderate-protein diet on progression of CKD: follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* **54** (6): 1052-61, 2009
11. Garneata L, *et al.*: Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression. *J Am Soc Nephrol* **27** (7): 2164-76, 2016
12. Bellizzi V, *et al.*: No additional benefit of prescribing a very low-protein diet in patients with advanced chronic kidney disease under regular nephrology care: a pragmatic, randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr* **115** (5): 1404-1417, 2022
13. Brunori G, *et al.*: Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study. *Am J Kidney Dis* **49** (5): 569-80, 2007

14. Fouque D, *et al.*: Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: meta-analysis. *Bmj* **304** (6821): 216-20, 1992
15. Pedrini MT, *et al.*: The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* **124** (7): 627-32, 1996
16. Kasiske BL, *et al.*: A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* **31** (6): 954-61, 1998
17. Fouque D, *et al.*: Low protein diets delay end-stage renal disease in non-diabetic adults with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* **15** (12): 1986-92, 2000
18. Fouque D, *et al.*: Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev* (2): Cd001892, 2006
19. Robertson L, *et al.*: Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* **2007** (4): Cd002181, 2007
20. Pan Y, *et al.*: Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* **88** (3): 660-6, 2008
21. Fouque D, *et al.*: Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev* (3): Cd001892, 2009
22. Nezu U, *et al.*: Effect of low-protein diet on kidney function in diabetic nephropathy: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* **3** (5), 2013
23. Rughooputh MS, *et al.*: Protein Diet Restriction Slows Chronic Kidney Disease Progression in Non-Diabetic and in Type 1 Diabetic Patients, but Not in Type 2 Diabetic Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Using Glomerular Filtration Rate as a Surrogate. *PLoS One* **10** (12): e0145505, 2015
24. Jiang Z, *et al.*: Effect of restricted protein diet supplemented with keto analogues in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* **48** (3): 409-18, 2016
25. Rhee CM, *et al.*: Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **9** (2): 235-245, 2018
26. Zhu HG, *et al.*: Efficacy of low-protein diet for diabetic nephropathy: a systematic review of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis* **17** (1): 141, 2018
27. Yan B, *et al.*: Effect of diet protein restriction on progression of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **13** (11): e0206134, 2018
28. Hahn D, *et al.*: Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* **10** (10): Cd001892, 2018
29. Li XF, *et al.*: Efficacy of low-protein diet in diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis* **18** (1): 82, 2019

30. Yue H, *et al.*: Effect of low-protein diet on kidney function and nutrition in nephropathy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* **39** (9): 2675-2685, 2020
31. Hahn D, *et al.*: Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* **10** (10): Cd001892, 2020
32. Chewcharat A, *et al.*: The Effects of Restricted Protein Diet Supplemented With Ketoanalogue on Renal Function, Blood Pressure, Nutritional Status, and Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Ren Nutr* **30** (3): 189-199, 2020
33. Sohoulis MH, *et al.*: Impact of low-protein diet on cardiovascular risk factors and kidney function in diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* **191**: 110068, 2022
34. Yang W: The effect of the diet of nitrogen-free analogs of essential amino acids on chronic kidney disease deterioration: A meta-analysis. *Ther Apher Dial* **26** (5): 879-888, 2022
35. Menon V, *et al.*: Effect of a very low-protein diet on outcomes: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Am J Kidney Dis* **53** (2): 208-17, 2009

HCQ1-3-2: ヘルスケアサービスやデジタルアプリによる適切なたんぱく質摂取はCKD進展を抑制するか

推奨文；ヘルスケアサービスやデジタルアプリにより、患者の治療アドヒアランスの向上につながる可能性がある。

推奨レベル；推奨なし

エビデンスグレード；十分なエビデンスなし

今回の検索では、慢性腎臓病患者における低たんぱく質食の有効性について、IT 技術を用いた報告はみられなかった。このため、今後の展望について、IT 技術を栄養療法に応用した報告を参照しながら、*narrative review* を行った。

医療において、IT 技術を応用する場合には、様々な手段・方法がある。本項の介入手段である低たんぱく質食を考えた場合には、IT 技術の応用方法として、1) 対象患者の選定、2) 低たんぱく質食の提案・モニタリング・アドヒアランスの確保、さらには3) アウトカムである腎機能の低下、身体的なアウトカム、精神的なアウトカムの評価、4) アウトカムを基にした、治療介入への調整などが考えられる。一方、IT 技術の観点からは、フロントエンドとしては、1) モバイル端末を利用したアプリケーション、2) 健康情報に関するポータルサイト・Web アプリケーション、3) SMS や SNS、電子メールなどのプッシュ型の情報伝達手段、4) ウェアラブルセンサー・デバイス、5) バーチャルリアリティ・拡張現実、一方、バックエンドとしては、1)患者病歴の電子化、2) 人工知能の応用も検討したデータ解析、3) 大規模言語モデル・大規模基盤モデルを用いた自然言語処理あるいはマルチモーダル解析などが挙げられる。

既存の報告を検証すると、1) SMS、電子メールなどによる情報伝達が食事療法を含むアドヒアランスへの影響、2) モバイルアプリケーションあるいは Web アプリケーションによるア

ドヒアランスへの効果, 3) 食事摂取量の評価における IT 技術の応用が, 腎臓領域以外でも行われていることがわかる。

まず, SMS, 電子メールについては, 心血管疾患患者において, 食事, 内服, 禁煙の遵守に関する SMS によるリマインダーの送付が, 有意に食事, 内服へのアドヒアランスを改善したとする報告¹⁾がなされている。2 型糖尿病患者に対して, 内服アドヒアランス, 食事, 運動に関する内容のテキストメッセージを毎日 12 ヶ月間送付した検討では, 尿蛋白を有する群で腎機能低下が軽微であったとしている²⁾。また, 血液透析患者に対して, テキストメッセージの送信により, カリウム, リン, ナトリウム摂取量への良好な効果があったとする報告³⁾, また患者教育プログラムと電話・SMS によるフォローアップによって, 対照群に比較して, 食事のアドヒアランスに対して良好な結果が得られたとする報告⁴⁾がある。

次に, モバイルアプリケーションの効果を見た検討としては, 高血圧患者において, モバイルアプリケーションを使用することで, 尿中ナトリウム排泄から計算される食塩摂取量が有意に抑制されたとする報告⁵⁾, 血液透析患者に対して, モバイルアプリケーションを使用することで, 透析治療へのアドヒアランス, 体重増加, カリウム, リンがいずれも有意に改善したとする報告⁶⁾, さらには, 自己効力感, QOL の改善も認めたとする報告⁷⁾がある。たんぱく質摂取に関連するアプリケーションとしては, フェニルケトン尿症を対象とした低たんぱく質食の検討において, たんぱく質量の計算機を含むアプリケーションの利用で, たんぱく質量の計算の正確性が向上したとする報告もある⁸⁾。さらに, 個別化した栄養情報を Web アプリケーションとして提供することで, 心血管疾患の予防に有用な栄養摂取法 (mAHEI) の向上が認められたとする報告⁹⁾があった。

一方, 食事摂取量の評価については, モバイルアプリケーションを使用した食事摂取量の記録が, 面接者による想起法と同等であったとする報告¹⁰⁾や, さらにスマートフォンで 3 次元イメージを構築することで, 紙ベースの食事記録に比較してより精度高く食事の量を評価できたとする報告¹¹⁾がある。食事記録アプリの有用性を評価したメタ解析では, 対照となる方法に比較して, エネルギー, 糖質, 脂質, たんぱく質のいずれも過小評価する傾向にあったとする報告も存在する¹²⁾。なお, 食事の分量を評価する上で, 拡張現実ツールを使用することで, 食品サンプルを基にして評価した群に比較して, より正確に食材の量を推定することが可能であったとする報告もみられる¹³⁾。

このように, IT 技術を応用することで, 患者の治療アドヒアランスの向上につながる可能性が示されており, また栄養摂取量の精度向上にもつながる可能性がある。さらには, IT 技術は, データを基にした個別性をもった栄養療法の基盤となることも期待される。低たんぱく質食を考慮した際, たんぱく質摂取量の正確な評価, アドヒアランスの向上, チーム医療を基にした個別化した対応が求められており, IT 技術の応用が期待される。

引用文献

1. Akhu-Zaheya LM, *et al.*: The effect of short message system (SMS) reminder on adherence to a healthy diet, medication, and cessation of smoking among adult patients with cardiovascular diseases. *Int J Med Inform* **98**: 65-75, 2017
2. Roddy MK, *et al.*: Exploring mHealth potential to improve kidney function: secondary analysis of a randomized trial of diabetes self-care in diverse adults. *BMC Nephrol* **23** (1): 280, 2022
3. Dawson J, *et al.*: A Text Messaging Intervention for Dietary Behaviors for People Receiving Maintenance Hemodialysis: A Feasibility Study of KIDNEYTEXT. *Am J Kidney Dis* **78** (1): 85-95.e1, 2021

4. Arad M, *et al.*: Do the patient education program and nurse-led telephone follow-up improve treatment adherence in hemodialysis patients? A randomized controlled trial. *BMC Nephrol* **22** (1): 119, 2021
5. Dorsch MP, *et al.*: Effects of a Novel Contextual Just-In-Time Mobile App Intervention (LowSalt4Life) on Sodium Intake in Adults With Hypertension: Pilot Randomized Controlled Trial. *JMIR Mhealth Uhealth* **8** (8): e16696, 2020
6. Torabikhah M, *et al.*: Comparing the effects of mHealth app use and face-to-face training on the clinical and laboratory parameters of dietary and fluid intake adherence in hemodialysis patients: a randomized clinical trial. *BMC Nephrol* **24** (1): 194, 2023
7. Pack S, *et al.*: Randomised controlled trial of a smartphone application-based dietary self-management program on haemodialysis patients. *J Clin Nurs* **30** (5-6): 840-848, 2021
8. Evans S, *et al.*: Efficacy of a New Low-Protein Multimedia Diet App for PKU. *Nutrients* **14** (11), 2022
9. Zenun Franco R, *et al.*: Effectiveness of Web-Based Personalized Nutrition Advice for Adults Using the eNutri Web App: Evidence From the EatWellUK Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* **24** (4): e29088, 2022
10. Blanchard CM, *et al.*: Evaluation of PIQNIQ, a Novel Mobile Application for Capturing Dietary Intake. *J Nutr* **151** (5): 1347-1356, 2021
11. Schenk JM, *et al.*: The Use of Three-Dimensional Images and Food Descriptions from a Smartphone Device Is Feasible and Accurate for Dietary Assessment. *Nutrients* **16** (6), 2024
12. Zhang L, *et al.*: A Systematic Review and Meta-Analysis of Validation Studies Performed on Dietary Record Apps. *Adv Nutr* **12** (6): 2321-2332, 2021
13. Rollo ME, *et al.*: ServAR: An augmented reality tool to guide the serving of food. *Int J Behav Nutr Phys Act* **14** (1): 65, 2017

HCQ1-4-1: 適切なカリウム摂取はCKD 発症・進展を抑制するか

推奨文；適切なカリウム摂取がCKDの発症・進展を抑制するかについては、十分なエビデンスがない。

推奨レベル；推奨なし

エビデンスグレード；十分なエビデンスなし

別記する検索式を用いて2023年10月末までの論文を検索した結果、684報のランダム化比較試験(RCT)がヒットした。アブストラクトおよび全文検索の結果、腎機能の変化に言及した論文が12報認められた¹⁻¹²。研究の対象者の内訳は、CKD患者を対象とした論文が1報、非CKD患者を対象とした論文が10報、両者を対象とした論文が1報であった。またカリウムに対する介入は、カリウム負荷が11報、カリウム制限が1報で、カリウム負荷の方法は代用塩(25-40%KCl含有)、塩化カリウム、クエン酸カリウム、リン酸カリウムなどであり、1日あたりのカリウム負荷量は研究間で差異があった。

殆どの研究が対象患者100名以下の小規模なRCTで、研究期間も短い。唯一Yuanらの研究で1000名以上(1612名)を対象に、24か月にわたり代用塩(25%KCl含有)と通常食塩の影響を評価している¹。本RCTの主要評価項目である収縮期血圧と副次評価項目である心血管イベントについては代用塩群で有意な低減が認められたが、安全性評価項目のひとつであるCKDの発症割合(eGFR 60未満の割合)については両群で有意な差が認められなかった。

他の研究では、塩化カリウムの投与前後で血清クレアチニン値の有意な上昇がみられたとする論文が一報あったが(数値は不記載)⁶、対象者は62名と小規模で全例腎結石を有しており、研究期間も1か月と短く、またクエン酸カリウム・ナトリウムを負荷した群では血清クレアチニン値に変化がみられなかったことから、カリウムとCKDの発症・進展の関連を示唆するエビデンスとは考えにくい。また他の論文においては、いずれもカリウム投与群と非投与群で腎機能に差異は認められていない。

以上より、現時点では適切なカリウム摂取がCKDの発症・進展を抑制することを示唆する論文は認められない。但し、いずれの研究も「カリウム摂取がCKDの発症・進展を抑制するか」を主目的に行われた研究ではないことから、適切なカリウム摂取がCKDの発症・進展を抑制するかについては、十分なエビデンスがないと考えられる。

引用文献

1. Yuan Y, Jin A, Neal B, Feng X, Qiao Q, Wang H, Zhang R, Li J, Duan P, Cao L, Zhang H, Hu S, Li H, Gao P, Xie G, Yuan J, Cheng L, Wang S, Zhang H, Niu W, Fang H, Zhao M, Gao R, Chen J, Elliott P, Labarthe D, Wu Y. Salt substitution and salt-supply restriction for lowering blood pressure in elderly care facilities: a cluster-randomized trial. *Nat Med* 2023; **29**(4): 973-981.
2. Granchi D, Caudarella R, Ripamonti C, Spinnato P, Bazzocchi A, Massa A, Baldini N. Potassium Citrate Supplementation Decreases the Biochemical Markers of Bone Loss in a Group of Osteopenic Women: The Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Nutrients* 2018; **10**(9).
3. Arnold R, Pianta TJ, Pussell BA, Kirby A, O'Brien K, Sullivan K, Holyday M, Cormack C, Kiernan MC, Krishnan AV. Randomized, Controlled Trial of the Effect of Dietary Potassium Restriction on Nerve Function in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; **12**(10): 1569-1577.
4. Vongpatanasin W, Peri-Okonny P, Velasco A, Arbique D, Wang Z, Ravikumar P, Adams-Huet B, Moe OW, Pak CYC. Effects of Potassium Magnesium Citrate Supplementation on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure and Oxidative Stress Marker in Prehypertensive and Hypertensive Subjects. *Am J Cardiol* 2016; **118**(6): 849-853.
5. Zerwekh JE, Odvina CV, Wuermser LA, Pak CY. Reduction of renal stone risk by potassium-magnesium citrate during 5 weeks of bed rest. *J Urol* 2007; **177**(6): 2179-2184.
6. Jaipakdee S, Prasongwatana V, Premgamone A, Reungjui S, Tosukhowong P, Tungsanga K, Suwantrai S, Noppawinyoowong C, Maskasame S, Sriboonlue P. The effects of potassium and magnesium supplementations on urinary risk factors of renal stone patients. *J Med Assoc Thai* 2004; **87**(3): 255-263.
7. Breslau NA, Heller HJ, Reza-Albarran AA, Pak CY. Physiological effects of slow release potassium phosphate for absorptive hypercalciuria: a randomized double-blind trial. *J Urol* 1998; **160**(3 Pt 1): 664-668.
8. Gilleran G, O'Leary M, Bartlett WA, Vinall H, Jones AF, Dodson PM. Effects of dietary sodium substitution with potassium and magnesium in hypertensive type II diabetics: a randomised blind controlled parallel study. *J Hum Hypertens* 1996; **10**(8): 517-521.
9. Omvik P, Myking OL. Unchanged central hemodynamics after six months of moderate sodium restriction with or without potassium supplement in essential hypertension. *Blood Press* 1995; **4**(1): 32-41.
10. Valdes G, Vio CP, Montero J, Avendano R. Potassium supplementation lowers blood pressure and increases urinary kallikrein in essential hypertensives. *J Hum Hypertens* 1991; **5**(2): 91-96.
11. Barden AE, Vandongen R, Beilin LJ, Margetts B, Rogers P. Potassium supplementation does not lower blood pressure in normotensive women. *J Hypertens* 1986; **4**(3): 339-343.

12. Matlou SM, Isles CG, Higgs A, Milne FJ, Murray GD, Schultz E, Starke IF. Potassium supplementation in blacks with mild to moderate essential hypertension. *J Hypertens* 1986; **4**(1): 61-64.

HCQ1-4-2: ヘルスケアサービスやデジタルアプリによる適切なカリウム摂取はCKD発症・進展を抑制するか

推奨文；なし

別記する検索式を用いて2023年10月末までの論文を検索した結果、122報の文献がヒットした。これらの論文についてアブストラクト・全文検索を実施したが、「ヘルスケアサービス(HC)やデジタルアプリによる適切なカリウム摂取がCKDの発症・進展を抑制するか」については該当がなかった。

以下、CQと関連する可能性のある文献として2報の論文にコメントする。QarajehらはChatGPT 3.5, ChatGPT 4, Bard AI, Bing Chatの4つのAIに、高K食、低K食、高P食を学習させ、アウトカムとして分別の精度を検証している¹。本論文はCKDの発症・進展を検証した論文ではないが、ChatGPT4が食事中的カリウム含有量の分別に有効であることを報告しており、同様の手法を用いてデジタルアプリによるカリウム介入を行い、長期的に腎機能をフォローすれば、CQへの回答が得られる可能性は考えられる。他の論文として、オンライン診療により生活習慣改善に取り組んだ結果として、CKDのカリウム管理が改善した、とする研究がある²。しかしながら、本論文では血圧も有意に低下していることなどから、カリウムに対する単独の介入ではなく、生活習慣全般に対する多面的な指導を行った結果を反映しているものと思われる。HCやデジタルアプリを用いた研究は、生活習慣や食事療法に総合的に介入するものが多いため、現時点でのエビデンスからは、カリウム単独の影響を評価することは困難と考えられる。

引用文献

1. Qarajeh A, Tangpanithandee S, Thongprayoon C, Suppadungsuk S, Krisanapan P, Aiumtrakul N, Garcia Valencia OA, Miao J, Qureshi F, Cheungpasitporn W. AI-Powered Renal Diet Support: Performance of ChatGPT, Bard AI, and Bing Chat. *Clin Pract* 2023; **13**(5): 1160-1172.
2. Ladino MA, Wiley J, Schulman IH, Sabucedo AJ, Garcia D, Cardona JM, Valdes A, Pedraza F, Echeverri RJ. Tele-Nephrology: A Feasible Way to Improve Access to Care for Patients with Kidney Disease Who Reside in Underserved Areas. *Telemed J E Health* 2016; **22**(8): 650-654.

HCQ1-5-1: 適切な野菜や果物摂取は CKD 発症を抑制するか

推奨文；慢性腎臓病の発症を抑制するために、積極的な野菜の摂取を推奨する。

推奨レベル；1 強く推奨する

エビデンスグレード；B（中） 効果の推定値に対する中程度の確信がある

解説；高血圧や糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病は、慢性腎臓病の発症のリスクを高め、腎機能低下を加速させることが知られている。

野菜や果物等の植物性食品は、食事による酸の負荷が少ない（代謝されてアルカリとなる有機酸が多い、酸負荷になる硫酸含有アミノ酸が動物性食品より少ない）、リン負荷が少ない（食物性のリン、フィチン酸は、腸管で吸収されづらい）、食物性繊維が多い、カリウムが多い（カリウムは、腎臓におけるナトリウム利尿作用からの血圧降下作用を有する）等の点を有し、肥満、高血圧、糖尿病、脂質異常症のみならず、心血管系への好影響を有すると言われている(1,2,3)。以上の観点から、野菜や果物等の植物性食品の摂取が、実際に、慢性腎臓病の発症を抑制するのか、文献的検索を行った。

野菜や果物等の植物性食品は、慢性腎臓病の発症を抑制することを示した複数の報告が存在することが確認できた（エビデンステーブル参照）。これらの報告中で、より質の高い報告、つまり、野菜摂取に関する5研究、果物摂取に関する4研究を含む複数の観察研究をまとめたメタアナリシス(4)において、野菜摂取量が多い群と少ない群を比較すると、慢性腎臓病の発症が、野菜摂取量が多い群において有意に抑制されていた（オッズ比 0.79 (95%Confident interval CI 0.70-0.90)）。しかし、果物摂取では、その発症が抑制される傾向にあったが、統計学的に有意ではなかった。（オッズ比 0.91 (95% CI 0.79-1.06)）(4)。果物で発症の抑制が確認できなかったのは、果物に多く含まれる果糖による糖代謝の悪化や体重増加等の慢性腎臓病発症に関する負の効果の影響の可能性がある。

以上のことから、野菜を中心とした植物性食品の摂取は慢性腎臓病の発症を抑制することが示された。慢性腎臓病を発症していない状態での野菜を中心とした植物性食品の摂取の推奨は、有害性がほぼないと考えられることから、慢性腎臓病発症の発症を抑制するために、積極的な野菜の摂取を強く推奨する。しかしながら、果物の摂取に関しては、耐糖能悪化や体重増加等の負の影響を考慮する必要があると考える。今後、果物の摂取と CKD の発症について、より詳細な検討が望まれる。

引用文献

1 National kidney foundation

Plant-based diet and kidney health

National kidney foundation のサイト 2024年2月25日検索

<https://www.kidney.org/atoz/content/plant-based>

2 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 2023. 東京医学社, 2023.

3 Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, Fouque D, Friedman AN, Ghaddar S, Goldstein-Fuchs DJ, Kaysen GA, Kopple JD, Teta D, Yee-Moon Wang A, Cuppari L. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis.* 2020 Sep;76(3 Suppl 1):S1-S107. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.006. Erratum in: *Am J Kidney Dis.* 2021 Feb;77(2):308. PMID: 32829751.

4 Kelly JT, Su G, Zhang L, Qin X, Marshall S, González-Ortiz A, Clase CM, Campbell KL, Xu H, Carrero JJ. Modifiable Lifestyle Factors for Primary Prevention of CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2021 Jan;32(1):239-253. doi: 10.1681/ASN.2020030384. Epub

HCQ1-5-2: 適切な野菜や果物摂取は CKD 進展を抑制するか

推奨文；適切な野菜・果物摂取は慢性腎臓病の進展を抑制する可能性があるが、高カリウム血症の発症に注意すべきである。

推奨レベル；レベル2 提案する

エビデンスグレード；C (弱) 効果の推定値に対する確信は限定的である

解説；野菜や果物等の植物性食品は、食事による酸の負荷が少ない（代謝されてアルカリとなる有機酸が多い、酸負荷になる硫酸含有アミノ酸が動物性食品より少ない）、リン負荷が少ない（食物性のリン、フィチン酸は、腸管で吸収されづらい）、食物性繊維が多い、カリウムが多い（カリウムは、腎臓でナトリウム利尿作用からの血圧降下作用を有する）等の点を有し、心血管系への好影響を有すると考えられている。さらに、植物性食品由来のタンパク質（アミノ酸）は、腎機能低下の要因の一つと考えられている糸球体過剰ろ過（糸球体内圧の上昇）を動物性食品のそれと比較して起こしづらいことが知られている(1)。

慢性腎臓病症例に対して、その進展予防のために、従来から野菜・果物摂取とともに、動物性タンパク質摂取の制限を伴う、PLADO (plant-dominant low protein diet)を推奨されてきた(1,2)。そこで、今回、野菜や果物等の植物性食品の摂取が慢性腎臓病の進展を抑制するのか文献的検索を行った。

複数の報告で、植物性食品の摂取が、進行した慢性腎臓病において、その病態の悪化につながるとされている代謝性アシドーシスを改善させることや、糸球体濾過量の低下を抑制することが示されていた（エビデンステーブル参照）。これらの報告のなかで、より質の高い報告（ランダム化比較試験(3-5)や複数の研究をまとめて解析したメタアナリシス(6)を用いて検討すると、植物性食品の摂取が、蛋白尿（アルブミン尿）を減少させ、糸球体濾過量の低下を抑制することが確認できた。また、4つ研究をまとめたメタアナリシス(6)において、アルカリや植物性食品の摂取が、末期腎不全への進行を抑制することが認められた（相対リスク RR 0.32 95%CI 0.18-0.56）。しかし、これらの研究では、慢性腎臓病の主たる原因疾患である2型糖尿病が対象からはずれている研究が含まれていることや、各々の研究の質が高くない（症例数が少ない、観察期間が短い等）ことに注意すべきである。

慢性腎臓病の進展に、酸負荷・代謝性アシドーシスが関与していることが知られており、薬物療法として重炭酸ナトリウムによるアルカリ療法が実臨床で行われている(2)。しかし、重炭酸ナトリウムの投与は、ナトリウム負荷による血圧上昇やうっ血・浮腫の悪化や炭酸負荷による腹部膨満、そして、薬剤の種類やその量の増加によるポリファーマシー等の問題を有しているが、野菜や果物等の植物性食品によるアルカリ療法は、これらの問題を有しないとされており、昨年改定された我国のガイドライン：CKD 診療ガイドライン 2023 において推奨されるようになった(2)。

しかし、野菜や果物はカリウムの豊富な食品であることから、慢性腎臓病においては高カリウム血症が発症する可能性が、従来から懸念されてきた。しかし、高カリウム血症のリスクが高いとされる慢性腎臓病においても、カリウム摂取量と血清カリウム濃度の相関が低いことが知られている(7)。さらに、野菜や果物等の植物細胞は細胞壁に囲まれていることから、腸管でのカリウムの吸収効率が低い(含有カリウムの 50-60%程度しか吸収されない。動物性食品や加工食品は、細胞壁を有していないことから、含有カリウムの 95-100%吸収されるとされている。) ことや、植物食は食物性繊維が多いことより便通改善作用を有していること等から、食後の血中カリウム濃度が上昇しづらいという意見がある(7)。慢性腎臓病

は、糖尿病やレニン-アンジオテンシン(RAS)系抑制薬投与等の高カリウム血症のハイリスク症例が多いことから、植物性食品のカリウム代謝に及ぼす影響に関しては、今後さらなる検討が必要であると考えられる。

以上のことから、適切な野菜・果物等の植物性食品の摂取は慢性腎臓病の進展を抑制する可能性があると考えられる。臨床の現場において、慢性腎臓病に対して、腎保護効果作用の質の高い臨床的エビデンスを有する(RAS系抑制薬や sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2)阻害薬が頻用されているのが現状である。上述の植物性食品摂取の効果を検討した研究はこれらの薬剤投与が少ない状況下でのものが多い。野菜・果物等の植物性食品の摂取が、RAS系阻害薬・SGLT2阻害薬等の薬物療法下で、さらなる腎保護効果を有するかは、不明であることに注意すべきである。また、植物性食品の摂取による高カリウム血症の発症に十分に配慮すべきである。

引用文献

- 1 Kalantar-Zadeh K, Joshi S, Schlueter R, Cooke J, Brown-Tortorici A, Donnelly M, Schulman S, Lau WL, Rhee CM, Streja E, Tantisattamo E, Ferrey AJ, Hanna R, Chen JLT, Malik S, Nguyen DV, Crowley ST, Kovesdy CP. Plant-Dominant Low-Protein Diet for Conservative Management of Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2020 Jun 29;12(7):1931. doi: 10.3390/nu12071931. PMID: 32610641; PMCID: PMC7400005.
- 2 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 2023. 東京医学社, 2023.
- 3 Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE. A comparison of treating metabolic acidosis in CKD stage 4 hypertensive kidney disease with fruits and vegetables or sodium bicarbonate. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Mar;8(3):371-81. doi: 10.2215/CJN.02430312. Epub 2013 Feb 7. PMID: 23393104; PMCID: PMC3586961.
- 4 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 Nov;86(5):1031-8. doi: 10.1038/ki.2014.83. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24694986.
- 5 Goraya N, Munoz-Maldonado Y, Simoni J, Wesson DE. Fruit and Vegetable Treatment of Chronic Kidney Disease-Related Metabolic Acidosis Reduces Cardiovascular Risk Better than Sodium Bicarbonate. *Am J Nephrol*. 2019;49(6):438-448. doi: 10.1159/000500042. Epub 2019 Apr 17. PMID: 30995657.
- 6 Navaneethan SD, Shao J, Buysse J, Bushinsky DA. Effects of Treatment of Metabolic Acidosis in CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Jul 5;14(7):1011-1020. doi: 10.2215/CJN.13091118. Epub 2019 Jun 13. PMID: 31196951; PMCID: PMC6625635. ハンドサーチで追加
- 7 St-Jules DE, Fouque D. Etiology-based dietary approach for managing hyperkalemia in people with chronic kidney disease. *Nutr Rev*. 2022 Oct 10;80(11):2198-2205. doi: 10.1093/nutrit/nuac026. PMID: 35482610.

HCQ1-5-3: ヘルスケアサービスやデジタルアプリによる適切な野菜や果物摂取は CKD 発症・進展を抑制するか

推奨文；ヘルスケアサービスの導入により、野菜・果物摂取が増加する可能性がある。
推奨なし（十分なエビデンスなし）

上記、クリニカルクエスチョンに関して、下記のような文献検索を行ったが、ヘルスケアサービスにより、慢性腎臓病の発症・進展抑制を検討した報告で質の高いものは存在しなかった。

一件、慢性腎臓病 stage G3-4 の慢性腎臓病患者を対象に電話指導を行い、非指導群と比較して、野菜摂取量が有意に増加したが、糸球体濾過量・アルブミン尿の変化は、指導群と非指導群と比較して、有意差を認めなかったランダム比較試験（RCT）が存在した。

以上のことから、ヘルスケアサービスを利用することで、野菜・果物の摂取が増加する可能性はあるが、ヘルスケアサービスの導入により、野菜・果物摂取の増加を介して、慢性腎臓病の発症・進展抑制を抑制するかは、現状の臨床的エビデンスでは不明であった。

今後、この点について、検討する必要があると考えられた。

引用文献

1 Kelly JT, Conley M, Hoffmann T, Craig JC, Tong A, Reidlinger DP, Reeves MM, Howard K, Krishnasamy R, Kurtkoti J, Palmer SC, Johnson DW, Campbell KL. A Coaching Program to Improve Dietary Intake of Patients with CKD: ENTICE-CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2020 Mar 6;15(3):330-340. doi: 10.2215/CJN.12341019. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32111701; PMCID: PMC7057309.

HCQ2-1: 適切な運動は CKD 発症を抑制するか

推奨文: 糖尿病患者を中心に有用性を示唆する報告が少数あるものの、現時点では適切な運動が CKD 発症を抑制する明らかなエビデンスはない。

推奨なし (エビデンスなし)

解説: 上記 CQ についての systematic review (以下 SR) の第一段階として、『適切な運動は CKD の新規発症を抑制するか』に関する SR を行った。対象は at risk 集団として『高血圧、糖尿病、脂質異常症を有する非慢性腎臓病 (以下 CKD: Chronic Kidney Disease) 患者』とし、介入あるいは暴露要因としては『運動あるいは運動療法』、アウトカムとして『CKD 新規発症』を抑制できるか否かについて検討した。CKD 新規発症の定義は、糸球体濾過量 (以下 GFR: Glomerular Filtration Rate) が $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 以下あるいは蛋白尿 (微量アルブミン尿) の出現とした。この定義は KDOQI や KDIGO によって CKD の概念・定義が国際的に報告され (参考文献 1)、2005 年以降に一般化したと考えられるために、2005 年以降の以下検索式で SR を行った。4,020 編の論文が抽出され、Rayyan によるタイトルとアブストラクトによる 1 次スクリーニングの結果 4,001 編が削除された。1 次スクリーニングで抽出された 19 編の論文の 2 次スクリーニングによって 16 編の論文が削除された。最終的に 3 編の論文が初期設定した PICO に該当した。このように多数の論文が除外された理由は、当初設定した PICO では高血圧、脂質異常症、糖尿病などの at risk 集団に限定した検索を目指したが、at risk 集団だけで「P」が構成されている研究は少なく、多くの研究では対象に at risk 集団および健康一般人口も含まれる論文が多かったことが影響していた。今回採用した文献検索式では健康一般人口を網羅していない点が limitation の可能性がある。また介入・暴露要因である運動・運動療法の定義も非均一であり、アウトカム指標も非均一であるために (研究デザインがランダム化比較試験とコホート研究が混在)、Meta-analysis は行わず定性的 SR を行う方針とした。

Dunkler らは ONTERGET 試験のサブ解析で、中高年の 2 型糖尿病患者の身体活動度を暴露要因として新規 CKD 発症 (アルブミン尿あるいは GFR の年間 5% の悪化) を平均 5.5 年観察し、アウトカム指標は人口寄与割合 (以下 PFAPAF: Population Attributable Fraction) であった。身体活動度が毎日ある対象者はそれ以下の対象者に比べて CKD 発症の PFAPAF は 5.08% (95% 信頼区間: 0.5-9.6%) であり、平均観察期間で毎日の身体活動を有する糖尿病患者は 5.1% の CKD 新規発症を抑制できる可能性を示唆した (参考文献 2)。

Bohm らは ONTERGET/TRANSCEND 試験の登録患者の中で糖尿病の患者 11,648 名のみを抽出し、身体活動度が週のうちに 1 日以下、2-6 日、毎日の群間で 260 週にわたる GFR の推移および新規微量アルブミン尿と顕性蛋白尿の出現を観察している。身体活動度が最も低い群の患者は試験開始時の GFR は週 2-6、毎日の群と比較して約 1 mL/min/1.73m^2 低いが (対象者数が多いために有意差あり)、260 週時点では毎日の群と比較して GFR の差が約 $2.5 \text{ mL/min/1.73m}^2$ に広がっており、有意に GFR の悪化推移が早い可能性を示唆した (GFR スロープの有意差検定ではない)。また新規微量アルブミン尿出現は身体活動度と逆相関 ($p=0.0054$) していたが、顕性蛋白尿出現とも逆相関 ($p=0.0021$) していた (参考文献 3)。

Lin らは 559 人の台湾の糖尿病患者のコホート研究から身体活動度がある患者はない患者に比べて 2 年間の観察期間で ICD-9-CM 分類コードで規定した CKD 発症リスクは調整後 HR 0.31 (95% 信頼区間: 0.16-0.66) と報告した (参考文献 4)。

以上の論文は全て糖尿病患者のみの集団で検討されており、総じて運動習慣 (介入試験ではない) は CKD 新規発症や GFR 低下速度を減少させる可能性が示唆された。しかし、すべて観察研究であること、観察期間が一定ではないこと、日本人を対象とした論文は含まれないこと、運動・運動療法のレジメンの非均一性、アウトカム指標が異なるなど、様々なバイア

スが存在すると考えられるために、結果の解釈には注意を要する。
補助的な検討として、今回の検索式にて2次スクリーニング19編に含まれた中から、高血圧・糖尿病・脂質異常症患者と共に主に一般人口を多く含む対象群での運動・運動療法単独のアウトカムへの効果を検討した論文（暴露要因や介入に運動・運動療法以外の栄養療法などの他の補助的な介入・暴露要因が含まれている論文は除外）も紹介する。7編の論文が該当し、全てコホート研究であった。GFRで定義されるCKD新規発症をアウトカムとした論文に関しては5編該当し、全ての研究で身体活動度・推定心肺フィットネス（心肺機能）・運動習慣が高い/ある対象群は、低い/ない対象群と比較して、いずれもCKD新規発症を抑制した（参考文献5-10）。1編で新規アルブミン尿出現をアウトカムとして観察しているが、様々な因子で調整したOdds ratioは身体活動度が高い群で発症が抑制されることはなかった（参考文献11）。

今回の検索式で得られた研究からは、at risk集団への運動介入を行い新規CKD発症抑制効果を検討した研究は一つも含まれておらず、今後の検討課題と考えられる。

HCQ2-2: ヘルスケアサービスやデジタルアプリによる適切な運動はCKD発症を抑制するか

推奨文；ヘルスケアサービスやデジタルアプリによる適切な運動がCKD発症を抑制したエビデンスはない

推奨なし（エビデンスなし）

解説；メインのCQである『ヘルスケアサービスやデジタルアプリによる適切な運動はCKD発症を抑制するか？』について、上記CQの検索式に『ヘルスケアサービスやデジタルアプリ』に関する検索用語を追加して文献検索を行った。合計219編の論文が検索された。しかしヘルスケアサービスやデジタルアプリを使用して運動・運動療法を促したり、介入したり、管理することで新規CKD発症の有無を調べた研究は見つからなかった。

上記のCQ①を参考にすると、観察研究が主体ではあり因果関係は証明できないが、主に糖尿病患者において運動習慣があり身体機能が高い患者においては、新規CKD発症や微量アルブミン尿の出現が抑制されており、運動習慣や頻度を上げることにより、新規CKD発症を抑制することが可能かもしれない。そのため『ヘルスケアサービスやデジタルアプリによるサポート』で運動習慣や頻度を上げることができれば、新規CKD発症予防につながる可能性がある。例えば透析患者において、digital health intervention (DHIs)により栄養や運動の指導の介入を行うと、歩数が増加したことが示された（参考文献12）。透析を行っていないCKD患者においてもDHIsによる介入で運動の指導介入を行なった研究のSRの結果より、多くの研究で運動量や身体活動度が上昇した（参考文献13）。つまり、腎不全患者（透析未導入・透析患者）においても、DHIsによる介入によって、運動量や身体活動を上げることができ、それが新規CKD発症抑制につながる可能性を示唆している。

以上より、未だ介入試験が行われていない『ヘルスケアサービスやデジタルアプリによる適切な運動はCKD発症を抑制するか』というCQにおいては今後の検討課題となり得ると考えられた。将来的に、ヘルスケアサービスやデジタルアプリによる適切な運動療法を、①介入試験で、②対象集団を絞り（最もCKDや末期腎不全への進展のリスクが高い糖尿病患者、高血圧患者など）、③アウトカム指標を、③-1:安全性と実現可能性（運動習慣・頻度の上昇）、③-2:運動に伴う身体機能、心肺機能、生活の質の改善、③-3:新規CKD発症（GFRおよび蛋白尿）の発症（調整後HR）、またはeGFR slopeを用いて評価する試験が行われれば、本CQへの回答が得られると考えられる。

引用文献

- 1: Kidney Int 2005 ; 67 : 2089-2100.
- 2: Am J Kidney Dis. 2016 Jul;68(1):29-40.
- 3: Cardiovasc Diabetol. 2022 Jan 20;21(1):12.
- 4: Primary Care Diabetes. 2014; 8: 315-321.
- 5: Environ Health Prev Med. 2017 Nov 6;22(1):76.
- 6: Geroscience. 2023 Jun;45(3):1761-1774.
- 7: Am J Kidney Dis. 2021 Jan;77(1):74-81.
- 8: JAMA Netw Open. 2021 Oct 1;4(10):e2131284.
- 9: J Sport Health Sci. 2024 Mar;13(2):204-211.
- 10: Am J Med. 2022 Oct;135(10):1247-1254.e2.
- 11: Am J Kidney Dis. 2013 Aug;62(2):267-75.
- 12: Sci Rep. 2024 Feb 3;14(1):2849.
- 13: J Med Syst. 2024 Jul 1;48(1):63.

HCQ2-3 保存期 CKD 患者に対して適切な運動は CKD 進展を抑制するか？

推奨文;保存期 CKD 患者において、適切な運動は蛋白尿の増加をもたらす事はないが、腎機能 (GFR) の改善をもたらす可能性があるため、年齢や心肺機能を考慮しながら可能な範囲で行うことを提案する。

推奨レベル；レベル2 提案する

エビデンスグレード；B (中) 効果の推定値に対する中程度の確信がある

解説：

保存期 CKD 患者に対する運動療法については、日本腎臓リハビリテーション学会のガイドライン 2018 や日本腎臓学会 CKD 診療ガイドライン 2023 内で既にシステマティック・レビューされており、「生命予後や腎予後、入院リスクを改善させるという確固たるエビデンスはないが、運動耐容能や身体機能に関する QOL を改善・維持する可能性がある」という結論に至っている。近年腎臓リハビリテーションと言う概念が国際的にも認知されるようになり、新しいエビデンスも増えてきていることから、改めて現時点におけるエビデンスを元にシステマティック・レビューを行った。具体的な方法としては、2018 年に発行された日本腎臓リハビリテーション学会のガイドラインと同様の検索手法を用いて、1990 年初頭から 2023 年末までに発表された論文を網羅的に PubMed で検索し、質的評価を行った。なお、2017 年 2 月 1 日以前の文献に関しては、腎リハガイドライン作成時のデータを流用し、省力化に努めた。

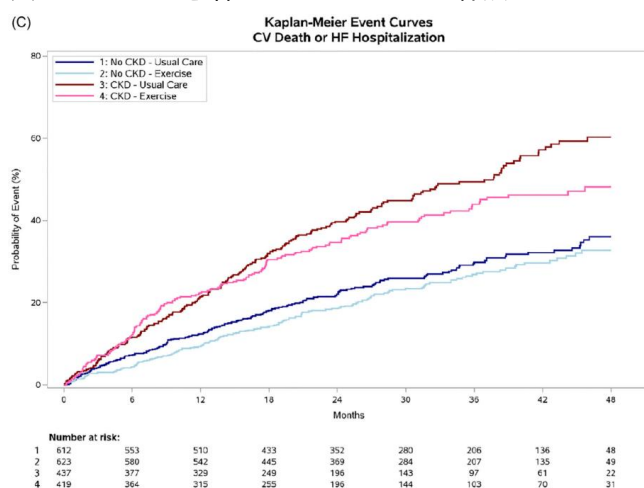
2017 年 2 月 1 日から 2023 年 12 月 31 日までの期間で新たに抽出された 2299 文献(1990 年 1 月 1 日から 2017 年 1 月 31 日では 6273 文献が対象となった) についてタイトルとアブストラクトによる一次スクリーニングを行い、残った 66 文献に対しフルテキスト分析を含めた二次スクリーニングを行った。その結果 46 編が残り、GFR 変化、蛋白尿、アルブミ

ン尿など事前に設定した臨床アウトカムについて評価した。当初は QOL についても含める予定としていたが、「CKD 進展を抑制するか？」という今回の CQ からは外れるため、評価を割愛した。

【生命予後】

腎機能については、33 編の RCT (randomized control trial) と 2 編の前向き介入研究が採択された。そのうち運動療法による長期予後への影響を評価したものは 2 編 (A0033、A0051) であった。Bohlke らは、ステージ G2~G4 の CKD 患者 150 名を対象に行った 16 週の運動介入試験 (NEPHROS 研究 : A0024) のフォローアップ調査を行い、3 年経過時点における生命予後に有意差が観られないことを示したが、2 割近くで同意が得られず解析対象外となっており、バイアスリスクが高いと考えられた (A0033)。一方、Ambrosy らは、低拍出性心不全 (HF_rEF) 患者を対象に行った運動介入試験 (HF-ACTION 試験) の約 4 割を占める CKD 患者において、長期的な運動介入により心臓血管死や心不全入院が減少する傾向 (HR 0.83 [0.67~1.02]) はみられたものの、有意な生命予後の改善は示されなかったこと (HR 0.99 [0.75~1.29]) を報告している (図 1) (A0051)。しかしながら、こうした生命予後に与える影響が、HF_rEF を伴わない CKD 患者に対しても同等かどうかは不明である。

図 1. HF_rEF 患者における CKD の有無によるサブグループ解析 (A0051)



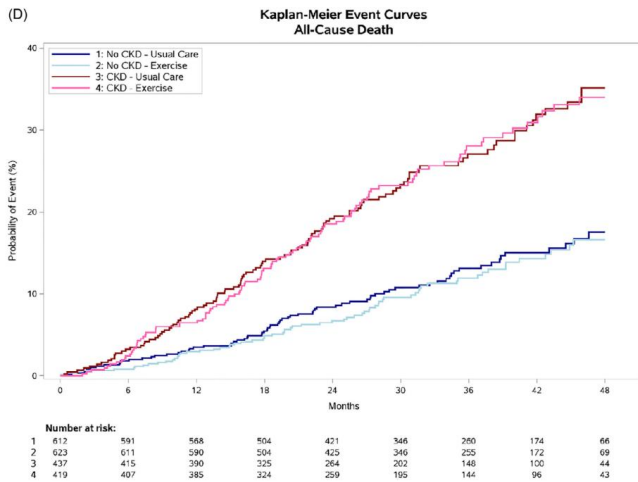


表 1. 腎機能をアウトカムとする論文のバイアスリスク

研究ID	研究名	研究デザイン	ROBINS-I										バイアスリスク					
			バイアス	バイアス	バイアス	バイアス	バイアス	バイアス	バイアス	バイアス	バイアス	バイアス	バイアス	バイアス	バイアス			
A0001	Greenwood 2024 Lancet Digit Health	RCT	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A0001, D00003	Sakuma 2023 J Prim Care Community Health	cluster RCT	-1	-1	-2	-1	-1	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0
A0006	de Araujo 2023 Esp Geriatr	RCT	-1	-1	-2	0	-2	-1	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0
A0010	Uchiyama 2021 J Cachexia Sarcopenia Muscle	RCT	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A0014	Combs 2021 Physiol Rep	RCT	-1	-1	-2	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0
A0015	Osaka 2021 Am J Nephrol	RCT	0	0	-2	0	-2	2	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0
A0017	Orntoft 2020 Diabet Med	RCT	-1	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	-1	
A0024	Barcoff 2018 J Am Med Assoc	RCT	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A0026	Allen 2018 Clin Exp Nephrol	RCT	0	-1	-2	-1	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	-1	
A0026	Miele 2017 Clin Exp Nephrol	RCT	0	-1	-2	-1	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	-1	
A0027	Miele 2017 Clin Exp Nephrol	RCT	-1	-1	-2	-1	-2	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0
A0028, D00017	Hiro 2017 BMC Nephrol	RCT	0	-1	-2	-1	-1	0	0	0	-1	-1	0	0	0	-1	-1	
A0029, suppl	Small 2017 Med Res	RCT	0	0	-2	-1	-1	0	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	-1	
A0031	Böhler 2022 Geriatr Exp Clin	Extended RCT	0	-1	-2	-1	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	
A0035	Spirig 2022 J Appl Physiol	RCT	0	-1	-2	-1	-1	0	0	0	-1	-1	0	0	-1	-1		
A0037	Booth 2022 J Am Soc Nephrol	RCT	0	-1	-2	-1	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	-1	
A0039	Thompson 2022 Kidney Blood Press Res	RCT	0	0	-2	-1	0	-1	0	0	0	-1	-1	0	0	0	-1	
A0040	de Zeeuw 2022 Esp Nephrol	RCT	0	0	-2	-1	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	0	-1	
A0046, D00005	Li 2020 J Med Internet Res	RCT	-1	-1	-2	-1	0	0	0	0	0	-1	0	-1	0	0	0	
A0048	Zhou 2020 BMC Nephrol	RCT	-1	-1	-2	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	0	-1	-2	-2	
A0047	Hellberg 2019 Kidney Int	RCT	0	0	-2	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	0	0	
A0043	Shaham 2018 BMC Nephrol	RCT	-1	0	-2	-1	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	-1		
A0049	Nelson 2018 Clin J Am Soc Nephrol	RCT	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	
A0051	Anthony 2018 Am J Geriatr	RCT	0	0	-2	0	0	0	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	-1	
A0054, D00006	Saifan 2022 J Med Internet Res	RCT	0	-1	-2	-1	0	0	0	0	-1	0	-1	0	-1	-1		
A0052	Combs 2017 J Ren Nutr	RCT	-1	-1	-2	-1	-2	0	0	0	-2	-1	0	0	0	-1		
A1001	Castronovo 2011 Am J Intern Med	RCT	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	0	-1		
A1002	Tayama 2010 J Geriatr	Open-label Randomized Trial	-2	-2	-2	-1	-2	0	0	0	-1	-2	0	0	0	0		
A1004	Kamradt 2012 Nephrol Dial Transplant	Prospectively random study	-2	-2	-2	-1	-2	-1	-1	0	0	-2	-1	-2	0	-1	-2	
A1006	Hindley 2012 Med Sci Sports Exerc	RCT	-1	-1	-2	-1	-2	0	0	0	-1	-1	0	-1	0	-1		
A1008, D00017	Hindley 2012 Clin J Am Soc Nephrol	RCT	-1	-1	-2	-1	-2	0	0	0	-1	-1	0	0	0	-1		
A1008	Greenwood 2019 Am J Kidney Dis	RCT	0	0	-2	0	-2	-1	0	0	0	-1	-1	0	0	-1		
A1010	Shi 2014 J Phys Ther Sci	RCT	-1	-1	-2	-1	-1	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0		
A1011	Hindley 2019 Am J Kidney Dis	RCT	0	0	-2	-1	-1	0	0	0	0	-1	-1	0	0	-1		
A1012	Van Gurewen 2019 Am J Kidney Dis	RCT	0	0	-2	0	-1	-1	0	0	-1	-1	-1	0	0	-1		

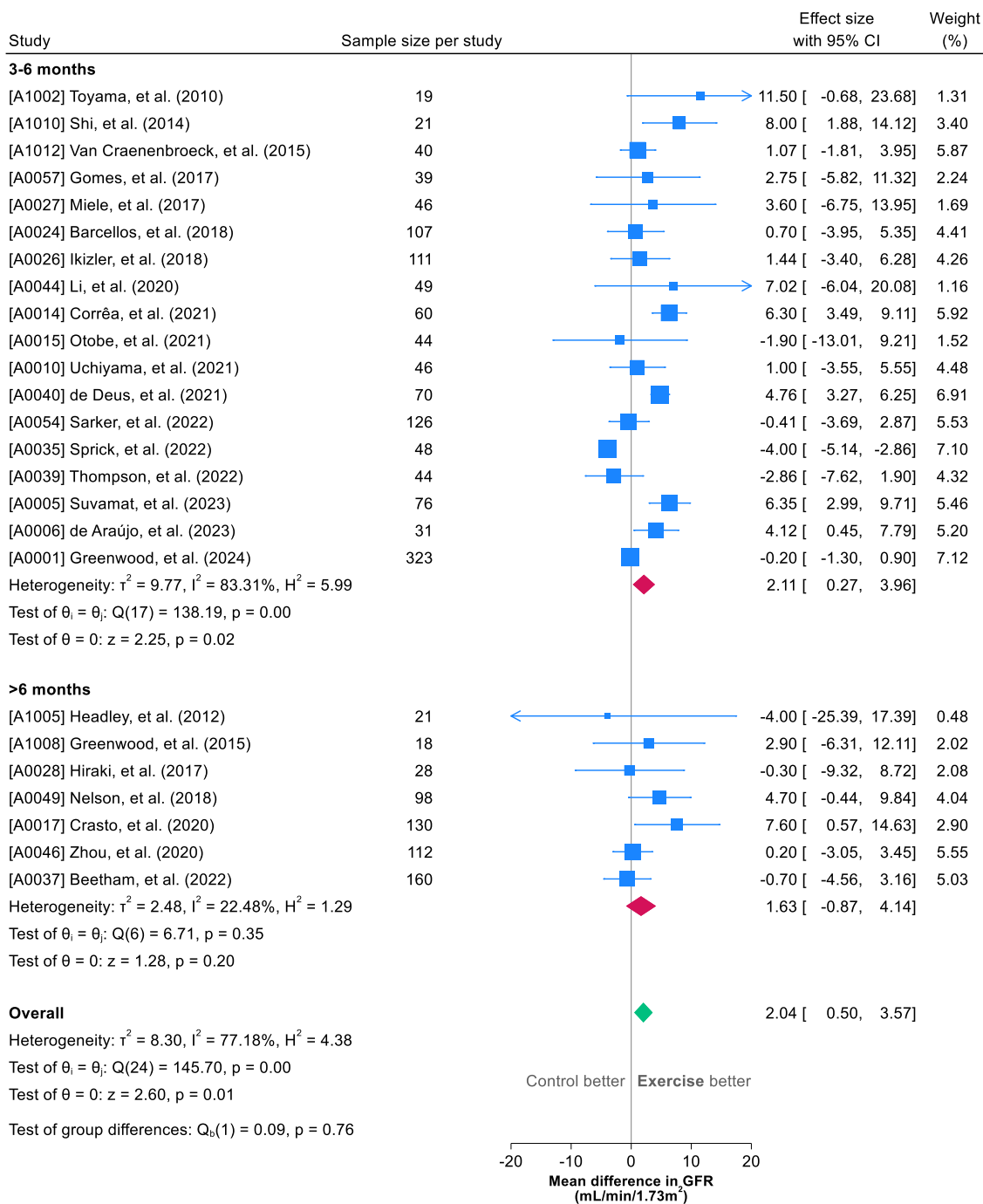
【GFRの変化】

残りの 31 編では、介入に伴う GFR 変化が報告されていた。多くは CKD ステージ G3～G4 を対象としたもので、10 編でステージ G2 が含まれていた（表 1）。盲検化が困難であることを除けば、バイアスリスクは全般的に低いものであった。ITT (intention-to-treat)

解析を行ったものは少なく、多くは PPS による解析であった。腎機能の評価には血清 Cr をベースとした GFR 推算式が多く用いられていたが、シスタチン C をベースとした GFR 推算式を併記した論文ではそちらを優先した。主解析と副解析が別々の論文として報告されたものも散見されたため (LANDMARK III 試験: 主 A0037/副 A0029, A0048, A1006, A1011、RENEXC 試験: 主 A0047/副 A0046、NEPHROS 試験: 主 A0024/副 A0033、HBCKD 試験: 主 A0025/副 A0057)、その場合、腎機能に関してより情報量の多い論文を採用し、明らかに対象が重なっていると思われた論文に関しては、メタ解析の対象から外した。その結果、最終的に解析に含まれたのは 25 編に減り、6 ヶ月以内の短期介入 (3~6 ヶ月) が 18 編で 6 ヶ月を超える長期介入 (1~4 年) が 7 編であった。運動介入群で対照群に比べて有意な GFR の改善が観られ (+2.04 [+0.50~+3.57] mL/分/1.73m², P=0.01)、その効果は短期介入群でより顕著となる傾向が見られた (短期: +2.11 [+0.27~+3.96] vs. 長期: +1.63 [-0.87~+4.14] mL/分/1.73m², interaction P=0.76) (図 2)。比較的小規模な研究が多く、結果に異質性 (I²=77%) が示唆されたが、一方で GFR が有意に悪化したという報告は、Sprick らの 1 編 (A0035) のみであった。

図 2. 運動介入による GFR の変化に関するメタ解析

Exercise and Changes in GFR



Potential duplicate or updated reports were excluded from analysis as appropriate.

【タンパク尿の変化】

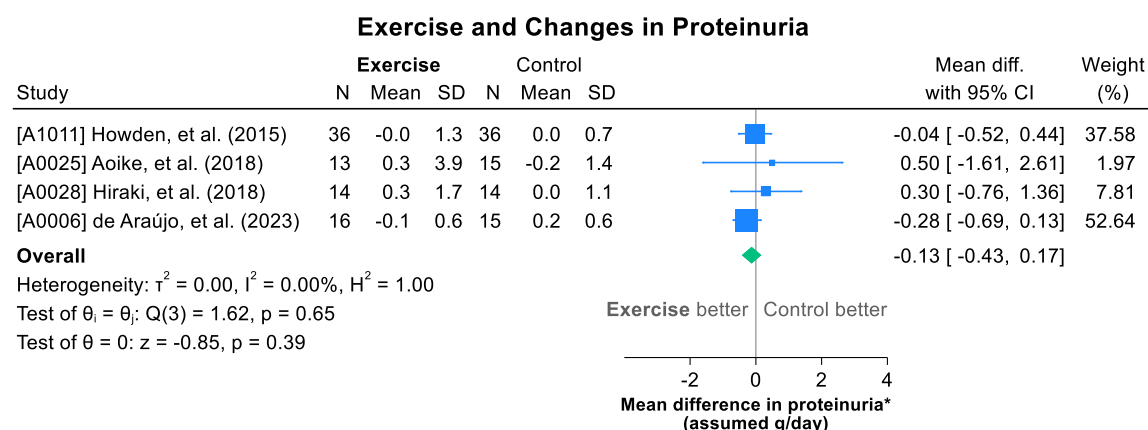
タンパク尿に関する報告は 4 編と少なく、24 時間蓄尿を用いて比較したものが 2 編 (A0006、A0025)、UPCR を比較したものが 2 編 (A0028、A1011) であった。バイアスリ

スクは GFR 同様に低かった (表 2)。メタ解析では UPCR (g/gCr) を g/day と同等であるとみなして解析したが、運動に伴う有意なタンパク尿の変化は見いだせなかった (-0.13 [-0.43 ~ +0.17])。少なくとも、運動介入によりタンパク尿が有意に増加したとする報告は見られなかった (図 3)。なお、採用論文数が少なかったため、期間によるサブグループ解析は行っていない。

表 2. タンパク尿をアウトカムとする論文のバイアスリスク

研究コード	研究デザイン	UPCR										その他のアウトカム				
		ランダム化	盲検化	介入/対照	脱落	ITT	意向性	全群	安全性	報告	全人	報告	アウトカム	報告		
A0006	de Araujo, 2023 Exp	RCT	-1	-1	-2	0	-2	-1	0	0	0	-2	0	0	0	0
A0025	Aoike, 2018 Clin Exp	RCT	0	-1	-2	-1	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	-1
A0028, B0007	Hiraki, 2018 BMG	RCT	0	-1	-2	-1	-1	0	0	0	-1	-1	0	0	0	-1
A1011	Howden, 2015 Am J Kidney Dis	RCT	0	0	-2	-1	-1	0	0	0	-1	-1	-1	0	0	-1

図 3. 運動介入によるタンパク尿の変化に関するメタ解析



*Reported in different units: [A0006] g/24h/1.73m², [A0025] g/24h, [A0028] g/gCr, and [A1011] mg/mmol. Potential duplicate or updated reports were excluded from analysis as appropriate.

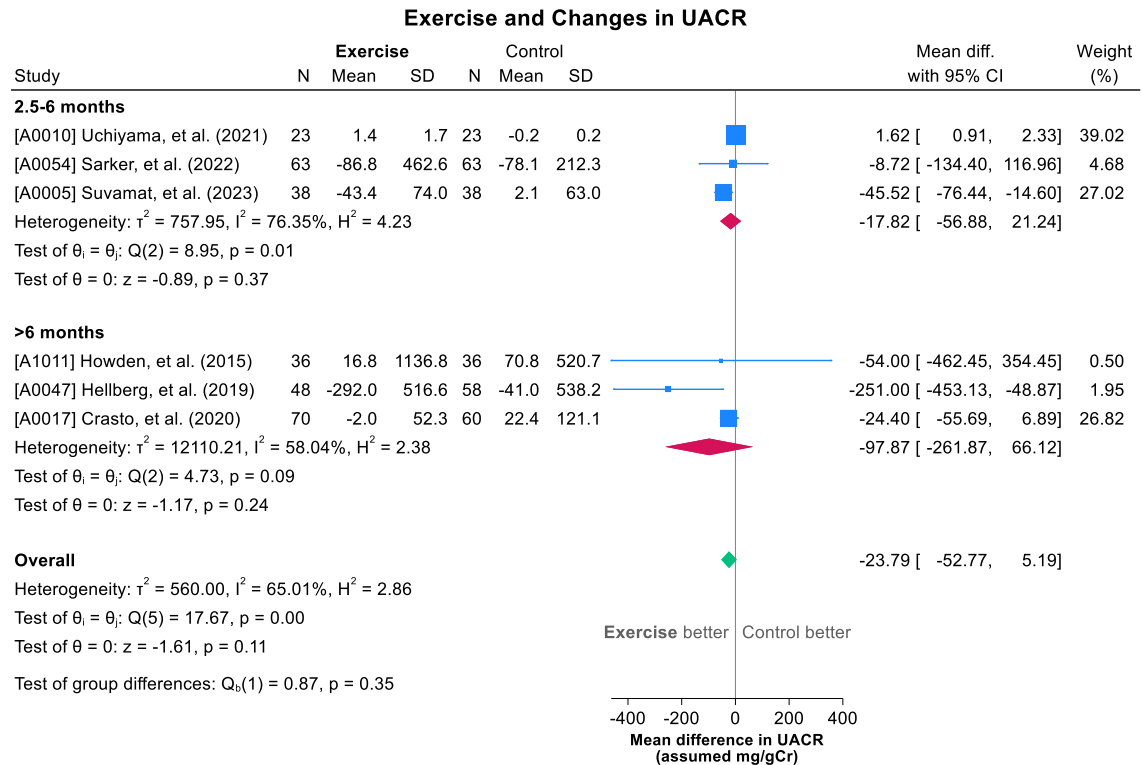
【アルブミン尿の変化】

アルブミン尿に関する報告は 9 編みつかり、いずれもバイアスリスクは低かった (表 3)。多くの論文で UACR の変化量が報告されていたが、うち 1 編 (A0026) では「運動群と対照群でアルブミン尿の変化に有意差はなかった」との文言があるのみで、具体的な数値が明記されていなかった。もう 1 編の論文 (A0049) では介入前値からの変化比率 (0.6 [0.3 ~ 1.2]) が報告されていたため、統合には適さないと判断し、メタ解析から除外した。最終的に 7 編の論文がメタ解析の対象となり、6 ヶ月以内の短期介入 (3~6 ヶ月) が 3 編、6 ヶ月を超える長期介入 (1~2 年) が 4 編 (統合できたのは 3 編) となった。短期・長期に係わらず、運動介入群で対照群に比べて UACR の低下傾向が観られたが、いずれも有意ではなかった (-23.8 [-52.8 ~ +5.2] mg/gCr, P=0.35) (図 4)。

表3. アルブミン尿 (UACR) をアウトカムとする論文のバイアスリスク

研究コード	研究デザイン	バイアスリスク										全体的	対象	介入	対照	アウトカム	全体的	
		選択バイアス	検出バイアス	検出バイアス	検出バイアス	検出バイアス	検出バイアス	検出バイアス	検出バイアス	検出バイアス	検出バイアス							
A0003	Sheshach, 2023 J Kidney Med	ROT	0	0	-2	0	-2	-2	-2	-1	0	0	-2	-1	0	0	-1	-1
A0005, B0003	Suvarnat, 2023 J Prim Care Community Health	cluster RCT	-1	-1	-2	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	-1	-1
A0010	Uchiyama, 2021 J Cachexia Sarcopenia Muscle	ROT	0	0	-2	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1
A0017	Crasto, 2020 Diabet Med	ROT	-1	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	-1
A0026	Reizer, 2019 J Am Soc Nephrol	ROT	0	-1	-2	-1	0	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	-1	-1
A0047	Hellberg, 2019 Kidney Int Rep	ROT	0	0	-2	-1	0	0	0	0	0	0	-1/0	0	0	-1	0	0
A0049	Nelson, 2019 Clin J Am Soc Nephrol	RCT 家族単位	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	-1
A0054, B0006	Sarker, 2022 J Med Internet Res	ROT	0	-1	-2	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	-1	0	-1	-1
A1011	Howden, 2015 Am J Kidney Dis	ROT	0	0	-2	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	0	-1

図4. 運動介入によるアルブミン尿の変化に関するメタ解析



Potential duplicate or updated reports were excluded from analysis as appropriate.

【まとめ】

以上より、保存期 CKD 患者に対する運動療法は、有意に短期的な GFR の改善をもたらす、タンパク尿やアルブミン尿を増悪させる可能性は低いと考えられた。長期的な影響についてはまだ確定的ではないが、CKD に HFrEF を伴うような症例では、積極的に運動療法を行うことで予後の改善が期待されることから、年齢や心肺機能を考慮しながら可能な範

囲で運動療法を行うことを提案する。CKD を対象とした複数の RCT にて GFR の有意な改善が認められているものの、長期的な影響については不確定で、腎代替療法導入や生命予後といったハードアウトカムの改善を示した報告が極めて限られることから、エビデンスの確実性は【B (中)】とし、推奨の強さも【2 (弱く推奨する・提案する)】にとどめた。

HCQ2-4 ヘルスケアサービスやデジタルアプリによる適切な運動はCKD進展を抑制するか？

推奨

一部の研究で GFR の保持に有用であったとの報告はあるが、現時点では十分なエビデンスはなく、一方で害に対する評価が十分にできていない懸念があることから、推奨なしとした。

推奨レベル；推奨なし

エビデンスグレード；十分なエビデンスなし

解説：パート 1 の結果より、保存期 CKD 患者において運動療法は、GFR の維持に対して短期的に有効であることが示され、HFrEF を伴う患者においては、心臓血管死や心不全入院を減少させる可能性があることが示唆された。しかしながら、GFR に対する長期的な影響については不明な点が多く、むしろ治療効果が減弱する傾向が示唆されている（短期： $+2.56$ [$+0.52 \sim +4.60$] vs. 長期： $+1.57$ [$-1.00 \sim +4.14$] mL/min/1.73m²、interaction P=0.55)。要因の一つとして、運動介入アドヒアランスの低下（引用）が指摘されており、いかにして行動変容を維持するかが課題とされている。近年ヘルスケアサービスやデジタルアプリを用いた継続的な介入がアドヒアランスの向上に役立つのではないかと期待されているが、CKD を対象とした運動介入において、その効果を評価した研究は少ない。そこで、システマティック・レビューを行い、ヘルスケアサービスやデジタルアプリの効果を検証した。具体的な方法としては、2018 年に発行された日本腎臓リハビリテーション学会のガイドラインの検索手法を参考に新たに検索式（別添）を作成し、1990 年 1 月 1 日から 2023 年 12 月 31 日までに発表された論文を網羅的に PubMed で検索し、質的評価を試みた。

1990 年 1 月 1 日から 2023 年 12 月 31 日までの期間で新たに抽出された 395 編についてタイトルとアブストラクトによる一次スクリーニングを行い、残った 20 編に対しフルテキスト分析を含めた二次スクリーニングを行った。その結果 9 編が残り、GFR、蛋白尿、アルブミン尿の変化など事前に設定した臨床アウトカムについて評価した。

【生命予後】

生命予後や腎予後に関して評価した論文は見つからなかった。

【GFR の変化】

9 編の論文のうち GFR の変化について評価したものは 8 編あり、その多くは CKD ステージ G3～G4 を対象としたものであった。ヘルスケアサービスやデジタルデバイスを用いた介入といっても様々であり、活動量計によるモニタリングを行ったものが 1 編(B0007)、電話や音声サービス、E メールなど以前から普及しているデバイスを用いて介入を行ったも

のが1編 (B0017)、残りは、スマートフォンやアプリ、タブレット、ウェアラブルデバイスなどを併用して指導したものが6編 (B0002、B0003、B0005、B0006、B0008、B0009)であった。

いずれの研究も、デザイン上盲検化が難しく、コンタミネーションなど実行バイアスのリスクが高いと考えられた。ITT (intention-to-treat) 解析を行ったものは少なく、多くはPPSによる解析であった (表4)。腎機能の評価には血清CrをベースとしたGFR推算式が用いられ、シスタチンCを用いた解析は含まれていなかった。8編のうち最終的にメタ解析に統合できたのは7編で、6ヶ月以内の短期介入 (10週~6ヶ月) が5編、6ヶ月を超える長期介入 (いずれも1年) が2編であった。介入によるGFR変化は、全体で $+1.40 [-1.87 \sim +4.67]$ mL/分/1.73m²と有意ではなく、短期介入に限っても $+2.79 [-1.22 \sim 6.80]$ mL/分/1.73m²と有意ではなかった。なお、デジタルデバイスを用いた指導介入は、Hirakiらの報告を除き運動に特化したものではなく、食事や服薬管理などライフスタイル全般に及ぶものであったため、必ずしも運動を介しての影響のみを評価できているわけではない。さらに、対照群が必ずしもヘルスケアサービスやデジタルデバイスを用いなかった運動群に限定されているわけではないため、こうしたツールが持つ効果について十分に評価できているとはいえない。そうしたなか、本CQに比較的合致した報告も数編みられた。

Liらは、CKDステージG1~G4の患者60名を対象にRCT (B0005)を行い、介入群には全例に腕時計型の活動量計とLINEアプリを配布して90日間にわたり毎日モニタリングし、ガイドラインに則した食事や運動を推奨すると同時に、必要に応じて指導を行い、患者グループを形成してモチベーションの維持に努めた。一方、対照群にはケースマネージャーを介した通常の保存期CKD管理指導を行い、デジタルデバイスによる介入は一切行わなかった。その結果、介入群では対照群に比べて有意にeGFRが高く維持された (-0.56 vs. -4.58 mL/分/1.73m²、 $P=0.03$)。

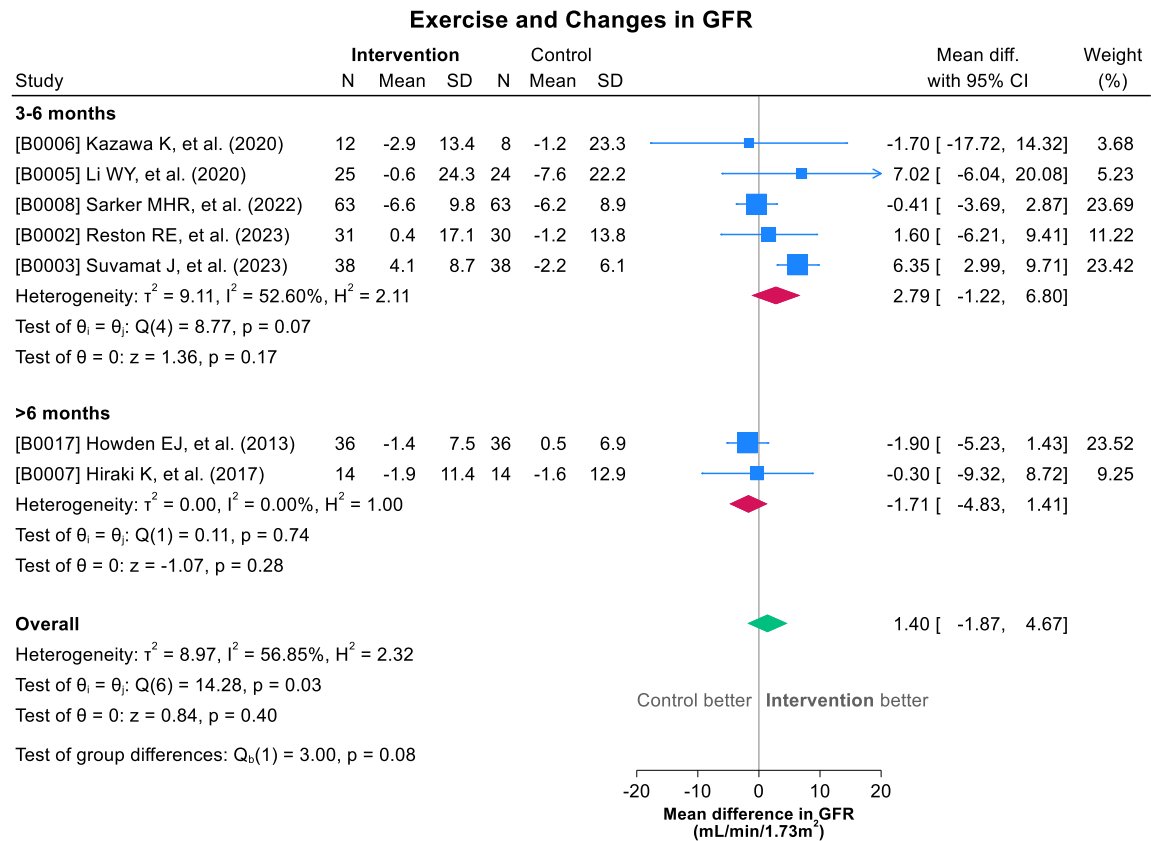
また、Suvamatらは、高血圧もしくは糖尿病を合併したCKD患者 (ステージG3) 74名を対象にRCT (B0003)を行い、介入群に対して14週にわたりLINEアプリや電話を用いて運動療法を含む個別化した生活管理指導を行った。その結果、デジタルデバイスを用いなかった通常治療群 ($51.5 \pm 7.0 \rightarrow 49.3 \pm 6.1$ mL/分/1.73m²) に比べ介入群 ($50.6 \pm 8.0 \rightarrow 54.7 \pm 8.7$ mL/分/1.73m²) で有意にeGFRが高く保たれていたと報告している。

これらの報告はいずれも短期の介入試験によるものであり、長期的な効果についてはまだ報告が少ない。HirakiらはCKD患者 (ステージG3~G4) 28名を対象に1年間の長期RCT (B0007)を行い、介入群に対して、配布した活動量計を指標にして家庭でできる自律的な運動指導を行った。一方、対照群には具体的な指標や指導は与えず活動量計の装着のみを行った。その結果eGFRの推移に二群間で有意な差は観られなかったが、本試験にはモチベーションを維持するためのデジタルデバイス特有のコミュニケーションによる介入が含まれておらず、前出2編のRCTとは質的に異なる可能性がある。今後はそうした高度な介入の長期的な効果が明らかにされる必要がある。

表 4. GFR の変化をアウトカムとする論文のバイアスリスク

研究コード	個別研究 著者	研究デザイン	eGFR		バイアスリスク*							非盲検性*							
			ランダム化	コンフルメント	実行バイアス 盲検化	検出バイアス 盲検化	ITT	アウトカム不完全	選択的アウトルック	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ		
B0002	Reston RE (JMR Form Res 2023;7:202147)	ROTC	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	-1	-1
B0003	Suvamat J (J Prim Care Community Health 2023;14:2150131923 1210619)	cluster ROTC	0	0	-2	-2	-1	0	-1	0	0	-1	-1	0	0	-1	-1	-1	-1
B0005	Li WY (J Med Internet Res 2020;22(12):e19452)	ROTC	-1	0	-2	-1	-2	0	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0
B0006	Kazawa K (SAGE Nurs 2020;16:16)	ROTC	-1	-1	-2	-2	-2	-1	0	0	-2	-2	-1	0	0	0	0	0	0
B0007	Hiraki K (BMJ Open 2017;18(1):198)	ROTC	0	-1	-2	-2	-2	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0
B0008	Sarker MHR (J Med Internet Res 2022;24(8):e37314)	ROTC	0	0	-2	-2	0	0	0	0	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0
B0009	Rosby MK (BMJ Open 2022;23(1):280)	ROTC	-1	-1	-1	-2	-2	-1	0	0	0	-1	-2	0	0	0	0	-1	-1
B0017	Howden EJ (Clin J Am Soc Nephrol 2013;8(9):1494-501)	ROTC	0	-1	-2	-2	-2	0	-1	0	-1	-2	-1	0	0	0	0	-1	-1

図 5. ヘルスケアサービスやデジタルデバイス介入による GFR の変化に関するメタ解析



Interventions included:

【タンパク尿およびアルブミン尿】

タンパク尿 (B0007) あるいはアルブミン尿 (B0003、B0014) について評価したものは

合わせて3編のみでメタ解析には適さなかった。

Suvmat らの報告 (B0003) では、LINE アプリや電話を用いた個別指導による介入は、標準治療に比べてアルブミン尿を有意に低下させた ($121.1 \pm 181.4 \rightarrow 77.6 \pm 74.1$ vs. $129.5 \pm 73.3 \rightarrow 131.6 \pm 63.1$ mg/gCr, $P=0.001$)。一方で、Tuot らは、電話を介した自動自己管理支援プログラムを1年間にわたりCKD患者(ステージG3~G4)に実施しても、アルブミン尿の改善は観られなかったと報告している (B0014)。このようにヘルスケアサービスを用いた同様の介入でも、アルブミン尿に対する効果は一定していない。先出の Hiraki らの報告ではタンパク尿についても検討しているが、介入群と標準治療群でタンパク尿の変化に有意差は見られなかった (B0007)。

表5. タンパク尿およびアルブミン尿の変化をアウトカムとする論文のバイアスリスク

研究ID	個別研究 論文	研究デザイン	バイアスリスク										非選択性*				
			選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		バイアスリスク				アウトカム	アウトカム	アウトカム	アウトカム	
			ランダム化	コンシステント	盲検化	盲検化	ITT	脱落	不完全	選択的	早期	中止					その他
B0003	Suvmat et al. J Prim Care Community Health. 2023;14(3):193-198	cluster RCT	0	0	-2	-2	-1	0	-1	0	0	-1	-1	0	-1	-1	-1
B0007	Hiraki K. ISMCD. Nephrol. 2017;8(1):196	RCT	0	-1	-2	-2	-2	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0
B0014	Tuot et al. Kidney Med. 2019;1(5):242-52	RCT	0	-1	-2	-2	0	-1	0	0	-1	-1	0	0	-1	0	0

【まとめ】

ヘルスケアサービスやデジタルデバイスを用いた運動介入については、まだまだエビデンスが不足しており、確定的な結論を導き出すには時期尚早といえる。GFR やタンパク尿・アルブミン尿に対する効果についても一定の方向性を見出すことが困難なことから、エビデンスの確実性は【D (非常に弱い)】と判断した。小規模な RCT で GFR の保持に有用であったとの報告がある一方で悪化したとの報告はなく、ヘルスケアサービスやデジタルデバイスを用いることに関して臨床的にデメリットが生じることは想定できないことから、医学的に害のリスクは低いと考えた。しかしながら、こうした新しい治療介入が患者に与える精神的なストレスや不快についてはこれまで十分に検討されているとは言いがたく、最終的に推奨の強さは【推奨なし】とした。Patient Reported Outcome などを含めた包括的な評価が今後重要になると推察される。

2020年代になって、スマートフォンが社会のインフラにまで幅広く浸透するようになり、日常生活自体も大きく変わってきている。近年、こうしたデジタルデバイスを用いた臨床試験が多数行われるようになっており、エビデンスの加速度的な増加が予想される。

HCQ3-1: 肥満もしくは過体重の患者に行う食事または運動による減量介入は CKD の発症抑制のために推奨されるか?

推奨文；肥満もしくは過体重の患者に行う食事または運動による減量介入は、CKD の発症（蛋白尿・アルブミン尿の増加や eGFR の低下）を抑制するため提案される。介入方法や程度は患者の臨床的背景や状態を考慮して判断する。

推奨レベル；提案する

エビデンスグレード；効果の推定値に対する確信は限定的である

解説；肥満もしくは過体重で eGFR \geq 60ml/min/1.73m²を対象とし、食事または運動による減量介入効果を検討した RCT は 2 編^{1,2}報告されている。

2 型糖尿病を有し肥満あるいは過体重の 5,000 人を対象とし、低脂肪食によるカロリー制限と運動により減量を行う介入群と糖尿病支援・教育を受ける対照群を比較した The Look AHEAD 試験のサブ解析²では、4,831 名で観察期間中央値 8.0 年の腎予後解析が行われた。CKD 重症度分類³の緑色（eGFR \geq 60 ml/min/1.73m²かつ ACR<30mg/gCr）もしくは黄色（45 \leq eGFR<60 ml/min/1.73m²かつ ACR<30mg/gCr、または eGFR \geq 60 ml/min/1.73m²かつ 30 \leq ACR<300mg/gCr）に分類される症例が対象の研究であり厳密に非 CKD のみとは言えないが、介入により ACR \geq 300 mg/gCr の発症が抑制された（HR 0.81, 95%CI: 0.66~1.01）。また eGFR<45 ml/min/1.73m²の発症も抑制された（HR 0.79, 95%CI: 0.66~0.96）。アルブミン尿と eGFR 低下の複合アウトカムで評価すると、重症度分類の赤色（「eGFR<30 ml/min/1.73m²」または「30 \leq eGFR<45 ml/min/1.73m²かつ ACR \geq 30 mg/gCr」または「eGFR<60 ml/min/1.73m²かつ ACR \geq 300 mg/gCr」）の発症が抑制された（HR 0.69, 95%CI: 0.55~0.87）。なお CKD 発症をアウトカムとする本 CQ には該当しない結果ではあるが、観察終了時の ACR は介入群で有意に低く（両群とも ACR<30 mg/gCr, p<0.0001）、eGFR は介入群で有意に高値であった（両群とも eGFR \geq 60 ml/min/1.73m², p=0.02）。

もう 1 編は 6,719 名を対象とした PREDIMED-Plus¹で、食事療法、運動療法、行動支援による集学的な減量介入群と、エネルギー制限を伴わない食事指導群を比較している。1 年後、介入群で有意に体重が減少し（-3.7kg vs -0.7kg, p<0.0001）、観察開始時 ACR<30mg/gCr であった群では、ACR の増加が対照群と比べて抑制された（2.04 vs 4.08 mg/gCr, p=0.003）。CKD 発症と定義する ACR \geq 30mg/gCr の出現を評価するには、より長い研究期間が必要と考えられた。1 年後の eGFR 変化量は介入群において低下が抑制された（-0.66 vs -1.25 ml/min/1.73m², p=0.008）。このうち、介入により eGFR<60 ml/min/1.73m² から 60 \leq eGFR<90 ml/min/1.73m² への回復率が上昇し（HR:1.92, 95%CI: 1.35~2.73, p<0.001）、eGFR \geq 60 ml/min/1.73m² から eGFR<60 ml/min/1.73m² への低下率は減少した（HR:0.60, 95%CI: 0.44~0.82, p=0.001）。

以上より、肥満もしくは過体重の患者に食事または運動療法による減量の介入が CKD 発症を抑制するかどうかの判定には長い観察期間を要する。しかし、両 RCT で CKD には至っていない群においても ACR 増加や eGFR の低下が抑制されている。さらに GFR<45 ml/min/1.73m² の発症、または CKD 重症度分類の赤色のカテゴリーに該当する腎機能障害の発症などは介入により抑制されたことから、食事または運動による減量を提案する。

今後の課題

今回検討した論文の対象は年齢が 18~81 才と幅広く、多くは非アジアの人種であり、高齢化が進んだ現在の日本における妥当性は今後の検討課題である。アジア人におけるもっとも死亡率が低い body mass index (BMI) は 20~25 で年齢によっても異なる。日本では 75 才

以上の目標体重の目安は $22 \leq \text{BMI} < 25$ とされているが⁴、サルコペニアのリスクがある場合の食事介入には注意を要する。

現在アルブミン尿の測定が保険診療では糖尿病に限定されているが、肥満・過体重によるアルブミン尿の変化は複数の RCT で評価されており、CKD の発症や進展の予測また介入効果の判定には必須であることから、CKD 発症や進展のリスクを有する症例における測定が保険診療で可能となることが求められる。

肥満/過体重の成人を対象として減量が蛋白尿と腎機能に及ぼす影響を検討した Afshinnia らの SR⁵においても、減量が蛋白尿と微量アルブミン尿の減少と関係するという結果であった。そして、体重が多いほど減量による益が大きい可能性を示唆している。CKD の早期や若年における肥満予防の重要性を指摘していることから、CKD 発症予防という点では、どのような集団に重点的に介入するかという視点も必要と考えられる。さらに減量による GFR の初期の低下は過剰濾過の是正を反映する可能性があり観察期間によって解釈が異なることや、肥満では間接的な GFR 推定法は誤差が大きくなるため結果に影響する可能性が考察されていることにも注意を要する。

HCQ3-2: 肥満もしくは過体重のある CKD 患者に行う食事または運動による減量介入は CKD 進展を抑制のために推奨されるか?

推奨文；肥満もしくは過体重の患者に行う食事または運動による減量介入により、腎代替療法導入が抑制される可能性や、蛋白尿が減少する可能性があるため推奨する。介入方法や程度は患者の臨床的背景や状態を考慮して判断する。

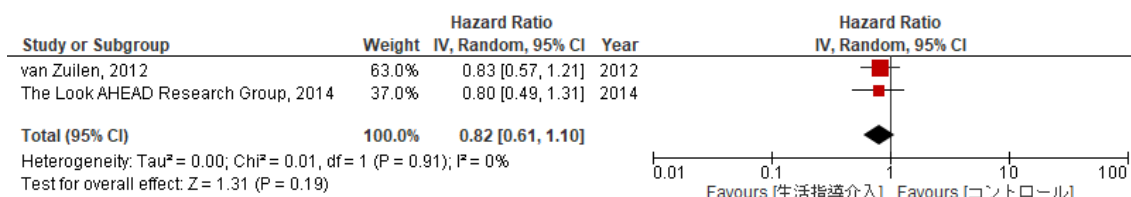
推奨レベル；強く推奨する

エビデンスグレード；効果の推定値に対する中等度の確認がある

解説；肥満あるいは過体重の CKD 患者 ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 、または蛋白尿 $\geq 0.15 \text{ g/gCr}$ またはアルブミン尿 $\geq 30 \text{ mg/gCr}$) を対象とし、食事指導や運動療法による減量介入を行い、腎代替療法導入、 eGFR 30-50%低下、 eGFR slope、蛋白尿の変化をアウトカムとして SR を行った。

(1) 腎代替療法導入をアウトカムとした RCT は 2 編報告されている^{6,2}。CKD 患者 788 人 (eGFR 20~70ml/min) を対象とした MASTERPLAN study⁶ は、腎臓専門医の監督下でナース・プラクティショナーによる積極的生活習慣介入（食事、運動、減量、禁煙指導）および指定薬剤の服薬指導（スタチン、RAS 阻害薬、活性化ビタミン D、アスピリン）を行う介入群と、腎臓専門医による標準治療を行う対照群とを比較して CVD アウトカムを評価した RCT である。平均 4.62 年の観察期間において、介入群で蛋白尿が減少し (-0.12 g/日 , $p=0.04$)、腎代替療法導入は減少傾向であった (HR 0.83, 95%CI: 0.57~1.20, $p=0.32$)。また、2 型糖尿病患者を対象とする The Look Ahead 研究サブ解析²では、4,831 人が低脂肪食・カロリー制限と身体活動増加により減量達成・維持を行う介入群と、糖尿病教支援・教育を受ける対照群を比較し、中央値 8.0 年の追跡調査後、腎代替療法導入が減少した (HR 0.80, 95%CI: 0.49~1.30)。2 つの RCT は介入方法の違いはあるものの統計的な異質性は低く、メタ解析(図 1)を行うと食事・運動療法による減量介入により腎代替療法への進展は抑制される傾向が示唆された (HR 0.82, 95%CI: 0.61~1.10)。

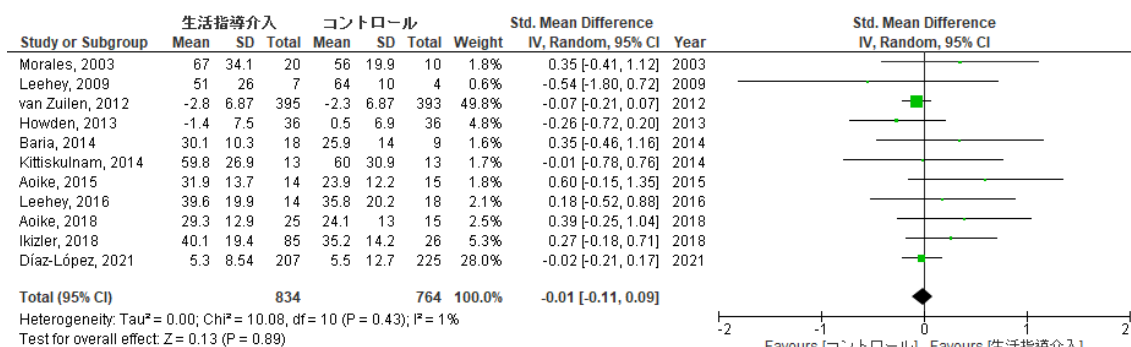
図 1



(2) アウトカムを **eGFR 30-50%低下で評価**した RCT は存在しないが、Cr 値の倍化で評価した RCT は、The Look AHEAD 試験のサブ解析 1 編⁷で、食事・運動療法による生活習慣改善指導による介入は、Cr 倍化を減少させる傾向にあった (HR 0.81, 95%CI: 0.61~1.07)。

(3) **eGFR slope** が評価可能な RCT は 11 編報告^{1,6,8-16}されている。各 RCT は介入の種類や介入期間の違いが大きく統合的な解析は困難である。この点を踏まえた上で、論文から抽出可能な eGFR 変化量を用いて、一部は中央値・四分位範囲から求めた推定値も含めたメタ解析 (図 2) を行ったが、介入による eGFR 変化への影響は明らかでなかった。

図 2



(4) **蛋白尿の変化**をアウトカムとした RCT は 6 編報告^{6,8,9,12,14,15}されている。介入方法の違いがあり、介入期間は多くは 6 ヶ月前後、1 件⁶は平均 4.6 年であった。最終評価時の蛋白尿について平均差を用いてメタ解析 (図 3) を行うと、介入により蛋白尿は減少する傾向であった (平均差 (mean difference) -0.21g/gCr, 95%CI: -0.05~0.09)。アルブミン尿の変化を評価した RCT は 4 報^{1,9,14,16}あり、測定値が示されている 3 報^{1,9,14}でメタ解析 (図 4) を行ったが、各 RCT の症例数が少なく介入方法も異なり、評価が困難であった。

図 3

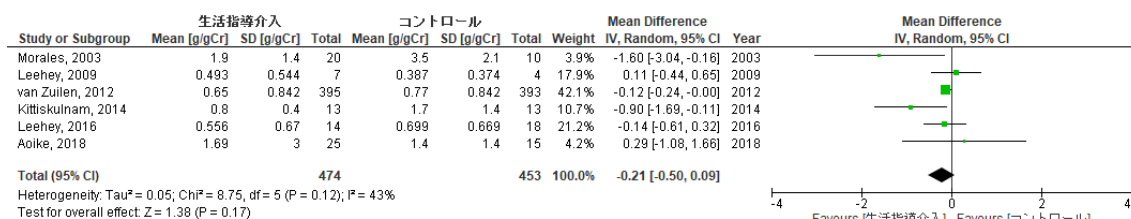
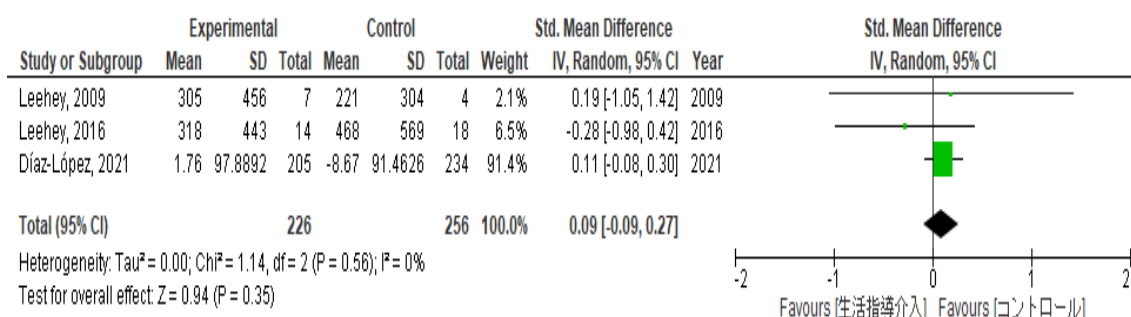


図 4



まとめ

本 CQ に組み入れられた研究の多くは、被験者数、糖尿病の有無や程度、併存疾患の有無、腎機能障害、追跡期間、介入の種類と期間において異質性が高く、データの統合が困難であり、また利用可能なデータも限られていた。真のメタアナリシスを行うのは方法論的妥当性に問題がある。しかし、一部の結果からは、腎代替療法の導入を抑制する傾向、蛋白尿が減少する傾向が示されたことから、肥満もしくは過体重のある CKD の患者に行う食事または運動による減量の介入を提案する。

今後の課題

CKD 診療ガイドライン 2023³ の第 7 章に記載同様の課題が挙げられる。患者ごとに年齢、既往歴、併存症、嗜好や身体能力が異なるため、食事療法の内容や運動療法の強度や方法については個別の検討が必要である。また今回抽出した各 RCT は、症例数や観察期間が十分でない研究が多いこと、患者背景や介入方法にばらつきが多いことに留意が必要である。どの程度の減量が得られたかも各 RCT により異なるため、CKD 進展抑制に対する介入効果が減量を介したのか、あるいは独立したのか、減量を介する効果であるとすればどの程度の減量が CKD の進展抑制に必要ななど、解決すべき課題が残されている。また現実的には、介入方法によっては、持続的な体重減少や十分な体重減少を達成できない可能性も指摘されている¹⁷。

食事療法+運動療法を行った 1 研究¹⁶では、低血圧、運動時の関節痛、アキレス腱の痛み、心房細動、運動中の胸痛が出現していた。食事療法では、電解質異常や体液量の急速な減少、便秘、糖尿病薬物療法患者では、低血糖が生じる可能性にも注意を要する。

さらに食事、運動療法の継続にはリテラシーやアドヒアランスに対する問題の取り組みが不可欠であるが、これには心理・行動的要因が関係するため、多職種によるアプローチが

提案される。さらに近年では Internet to Things (IoT)を活用したセルフモニタリングや各種アプリの活用も増えてきている。現在、肥満症患者に対する減量が複数の健康障害を改善すること、および健康障害の改善に有効な数値目標を明らかにすることを目標として、肥満学会主導で SLIM-TARGET (Study of weight Loss Intervention to find effective strategy for obesity Management and the Target of weight loss amount for reducing health disorders)⁴が行われている。本試験は IoT やアプリの有用性を並行して検証できる試験でもある。今後の結果に注目したい。

引用文献

1. Diaz-Lopez A, et al. Am J Nephrol 2021;52:45-58.
2. Look ARG. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:801-9.
3. 日本腎臓学会編. 東京医学社 2023.
4. 日本肥満学会編. ライフサイエンス出版 2022.
5. Afshinnia F, et al. Nephrol Dial Transplant 2010;25:1173-83.
6. van Zuilen AD, et al. Kidney Int 2012;82:710-7.
7. Van Huffel L, et al. PLoS One 2014;9:e113667.
8. Morales E, et al. Am J Kidney Dis 2003;41:319-27.
9. Leehey DJ, et al. Cardiovasc Diabetol 2009;8:62.
10. Howden EJ, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8:1494-501.
11. Baria F, et al. Nephrol Dial Transplant 2014;29:857-64.
12. Kittiskulnam P, et al. J Ren Nutr 2014;24:200-7.
13. Aoike DT, et al. Int Urol Nephrol 2015;47:359-67.
14. Leehey DJ, et al. Am J Nephrol 2016;44:54-62.
15. Aoike DT, et al. Clin Exp Nephrol 2018;22:87-98.
16. Ikizler TA, et al. J Am Soc Nephrol 2018;29:250-9.
17. Conley MM, et al. Cochrane Database Syst Rev 2021;3:CD013119.

HCQ3-3: デジタルヘルスを用いた体重への介入は CKD の発症／進展を抑制するか

推奨文；なし

肥満あるいは過体重を対象とし、減量を目的とするデジタル技術による生活習慣介入が CKD の発症もしくは進展に与える影響について、Medline(Pubmed)で検索を行った。該当す

る 109 報のうち 3 報^{1,2,3}を採用し、採用論文の参考文献リストから 1 報⁴を追加し計 4 報について検討した。1 報¹は 2019 年に報告されたデジタル技術を用いた介入についての SR 論文であるが、透析患者、移植レシピエントを対象とした研究が約 7 割を占め、体重については透析患者を対象としたものであり、今回の検討に合致する研究は殆ど含まれていなかった。ほかの 3 報^{2,4}は RCT であるが、患者背景も介入方法も異なっていた。

Rapid Education/Encouragement and Communications for Health (REACH)試験^{5,2}は 2 型糖尿病患者を対象とし、テキストメッセージによる自己管理支援介入を 12 ヶ月行った研究である。介入により服薬アドヒアランスと食事療法の改善が得られた。そのサブ解析²で CKD の進行リスクの高い 271 症例において、介入が eGFR 低下の予防効果をもたらすかどうか検討されたが、有意な効果は認められていない。小規模・短期間の研究であること、テキストメッセージのみで不十分である課題が述べられている。検索式に該当した論文であるが、介入前後の BMI の記載がなく体重への介入効果は検討されていなかった。

Navaneethan らは CKD stage 3b~4 の 209 名を対象に、CKD に関する教育資料を閲覧可能な personal health record の利用が eGFR 変化率に与える影響について、ほかの介入群とともに検討した⁴。対象の平均 BMI は 32~33 kg/m² であり、教育資料には肥満に関する情報も含まれていた。2 年間の追跡調査により、介入による eGFR 変化率への影響は認められなかった。より長い追跡調査が必要ではないかという課題が挙げられていた。また介入による害については検討されていない。

最近では、イングランドで CKD と診断された 340 人を対象として、デジタル配信による身体活動および精神的健康を含む自己管理プログラムによる 12 週間の介入が腎予後に影響するかどうかを検討する Kidney BEAM 研究が開始されている³。参加者の平均 BMI は 28 kg/m² 前後であり、介入群ではバーチャル腎臓リハビリテーションへの参加や、オンデマンドプログラムの利用、電話や電子メールによる定期的な動機付けを介した行動変容を促すプログラムである。12 週後と 6 か月後の追跡調査が行われている。2023 年にプロトコル論文が発表された段階であり、結果に関する今後の発表を待ちたい。

このように肥満や過体重に対するデジタルヘルス介入を行い、アウトカムとして CKD の発症や進展を評価した検討は極めて乏しい。2 型糖尿病や CKD を対象とした研究の一部に肥満や過体重の症例が含まれるが、その場合の介入に使用されるデジタル技術は必ずしも減量を主たる目的としたものではない。そのため体重変化の有無、さらにアウトカムとの関係を考察するのは困難であった。

一方、心血管疾患およびリスク因子とデジタルヘルス介入に関する SR では、介入による減量への有効性が示されているが、アルブミン尿・蛋白尿や eGFR は評価されていない。例えば、2015 年に発表された心血管疾患およびリスク因子に対するデジタルヘルス介入に関する SR⁶ では、11 の一次予防研究において介入による有意な体重減少が示された。また心血管死疾患リスクである運動不足と肥満・過体重に対するデジタルヘルス介入効果を検討した 36 件のメタアナリシス⁷ では、体重の変化が示されている 4 件の研究のすべてにおいて、介入群で統計学的に有意な体重減少を認め、さらに、腹囲と BMI を測定したすべての研究で有意な改善が報告された。対象と介入方法の異質性のため、最適な技術的介入の種類は不明であったとされる。このように循環器領域で、デジタルヘルス介入による体重や BMI の改善効果を示す結果は存在する。しかし、腎機能やアルブミン尿・蛋白尿がアウトカムに含まれる検討は皆無である。

今後、肥満・過体重を対象として、減量を目的としたデジタルヘルス介入による CKD 発症や進展抑制についての大規模かつ長期間の追跡調査可能な研究が求められる。その際、BMI 以外にメタボリックシンドロームの判定のためにウエスト周囲長の評価も必要である。

さらにデジタルヘルス介入の方法は多岐にわたるが、どのような内容、方法が効果的なのかという検討も必須である。

体重、食事、身体活動のセルフモニタリングは、肥満の成人の体重管理に対する基本的かつ効果的なアプローチである。セルフモニタリングの頻度が高いほど、減量プログラムにより体重が減少し、プログラム終了後のリバウンドが少ないことが実証されている^{8,9,10}。近年普及してきたスマートフォンやスマートウォッチの利便性は、アドヒアランスの向上や継続に寄与する。またリアルタイムのフィードバックが、行動変容を支援する可能性も指摘されている。しかし、テクノロジーの利用単独では、十分な効果が得られないことも多く、Mohrらは継続のためには人的支援が重要であると強調した¹¹。Carpenterらも、デジタル技術を用いたセルフモニタリングは、臨床診療の中での使用、専門スタッフのカウンセリングやフィードバックのもとに実施されることが、臨床的效果を出すためには必要であると述べている¹²。

さらに、どのような集団にメリットがあるのか費用対効果の観点でも検討が必要であり、プライバシーの課題さらにデジタル技術に取り残されがちな高齢者、社会的弱者、ヘルスリテラシーの低い層への配慮もSDGsに基づき考えていく必要がある。

引用文献

1. Stevenson JK, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;8:CD012379.
2. Roddy MK, et al. *BMC Nephrol* 2022;23:280.
3. Walklin CG, et al. *BMC Nephrol* 2023;24:122.
4. Navaneethan SD, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1418-27.
5. Nelson LA, et al. *Diabetes Care* 2021;44:26-34.
6. Widmer RJ, et al. *Mayo Clin Proc* 2015;90:469-80.
7. Stephens J, et al. *J Cardiovasc Nurs* 2013;28:320-9.
8. Burke LE, et al. *J Am Diet Assoc* 2011;111:92-102.
9. Zheng Y, et al. *Obesity (Silver Spring)* 2015;23:256-65.
10. Brockmann AN, et al. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28:1215-8.
11. Mohr DC, et al. *J Med Internet Res* 2011;13:e30.
12. Carpenter CA, et al. *Digit Health* 2022;8:20552076221102774.

HCQ4-1: 適切な血圧コントロールはCKD 発症を抑制するか？

推奨文；CKD 発症抑制のための降圧目標の設定はエビデンス不足のため困難であるが、『高血圧治療ガイドライン 2019』で推奨されている降圧目標に準拠した血圧管理を推奨する。

推奨レベル；推奨なし

エビデンスグレード；十分なエビデンスなし

解説；高血圧は慢性腎臓病(CKD)の発症・進展に関わる主たる危険因子である。高血圧が持続すると糸球体硬化、腎内動脈硬化、虚血、間質線維化が惹起され、腎機能が低下する。一方、CKD は体液貯留やレニン・アンジオテンシン系、交感神経系の活性化を介して血圧を上昇させ、しばしば難治性高血圧の原因となる。この高血圧と CKD の悪循環を抑制することは臨床的に重要であり、血圧管理は CKD 診療の中核として国内外のガイドラインでその意義が謳われている。

高血圧と CKD 発症の関連は複数の大規模コホート研究で示されている。本邦の一般住民 141,514 人を対象に、収縮期血圧と推算糸球体濾過量(eGFR) 60 mL/分/1.73m² 未満への到達のリスクの関連を検証した報告では、収縮期血圧 118 mmHg 以下に比し、尿蛋白陽性者では 119mmHg 以上、尿蛋白陰性者では 134 mmHg 以上でリスクは上昇していた (1)。同じく本邦の地域住民コホートである大迫研究では、正常血圧(120/80 mmHg 未満)に比し、正常高値・高値血圧(120-139/80-89 mmHg)で eGFR 60 mL/分/1.73m² 未満への到達のハザードが 1.49 倍上昇しており、血圧が高くなるほどハザードは用量依存的に上昇した(2)。同アウトカムに対する人口寄与危険割合は、正常高値・高値血圧(12.1%)と高血圧ステージ 1(8.6%)や 2 (14.9%)でほぼ同等であったことは注目に値する。

血圧を縦断的に測定した韓国の地域住民コホートでも、正常血圧が持続した集団に比し、正常血圧から正常高値・高値血圧に移行した集団の CKD 発症リスクが上昇していた(3)。これらはいくまで観察研究の結果ではあるが、社会全体として CKD 患者数を減少させるためには、高血圧患者だけでなく、高血圧発症前の正常高値・高値血圧者への対策も重要であることを示唆し、地域コミュニティレベルでのヘルスケアサービスから公共政策まで含む多様で包摂的なアプローチの設計と社会実装が求められる。

血圧管理による CKD 発症抑制効果を評価したランダム化比較試験として、ADVANCE 試験、SPRINT 試験、ACCORD 試験、STEP 試験が抽出された。2 型糖尿病患者 11,140 例を対象に perindopril/indapamide 合剤とプラセボを比較した ADVANCE 試験では、実薬群でアルブミン尿の新規発生が有意に減少した (4)。試験期間中の平均収縮期血圧は実薬群 135mmHg、プラセボ群 140mmHg であった。実薬群におけるアルブミン尿発生率は達成血圧が低いほど低下しており、J-shape 現象は認められなかった。

一方、心血管リスクの高い糖尿病非合併高血圧患者に対する厳格降圧(目標収縮期血圧<120 mmHg)と標準降圧(<140 mmHg)を比較した SPRINT 試験の参加者のうち、ベースラインの eGFR が 60 mL/分/1.73m² 以上の 6,662 例を対象とした事後解析では、厳格降圧群で CKD 発症(eGFR が 30%以上低下し 60 mL/分/1.73m² 未満に到達)のハザードが 3.54 倍、絶対リスクが 2.6%上昇した(5)。ただし、末期腎不全に至った症例は無かったことや、厳格降圧群で心血管イベントと死亡の絶対リスクが 2.2%低下したことから、厳格降圧のメリットは CKD 発症増加というデメリットを上回ると論じられている。SPRINT 試験と 2 型糖尿病合併高血圧患者を対象とした ACCORD 試験を結合した解析でもほぼ同様の結果が得られている(6)。

中国の高血圧患者を対象として厳格降圧(目標収縮期血圧 110-130 mmHg)と標準降圧(130-150 mmHg)を比較した STEP 試験では、厳格降圧群で心血管イベントは減少し、CKD 発症の増加は認められなかった (7)。厳格降圧群の達成収縮期血圧値平均値が、SPRINT 試験の

121 mmHg に対し、STEP 試験では 127mmHg とやや高かったことが 2 試験の結果の相違の一因である可能性がある。

SPRINT 試験の厳格降圧群における CKD 発症例の尿中アルブミン・クレアチニン比や尿中腎障害バイオマーカーは、1) 背景因子をマッチさせた CKD 非発症例よりも低下しており、2) 標準降圧群の CKD 発症例よりも低下していた(8)。すなわち、厳格降圧にともなう糸球体濾過量の低下は、必ずしも腎実質障害を反映しておらず、糸球体血行動態の変化に基づくものであることが示唆され、長期的な検討が必要である。

、高血圧や正常高値・高値血圧と CKD 発症の関連が複数の大規模コホート研究で示されている。したがって、高血圧患者だけでなく、高血圧発症前から社会全体での包摂的なアプローチによって血圧を管理することが CKD 患者数の減少につながる可能性がある。一方、血圧管理、特に厳格降圧による CKD 発症抑制効果を検証したランダム化比較試験の結果は一貫していない。

以上より厳格降圧が標準降圧よりも CKD 発症抑制の観点で優れていると結論付けるには介入研究のエビデンスが依然不十分であり、具体的な降圧目標の設定は今後の課題である。しかし、高血圧や正常高値・高値血圧が CKD 発症と関連することは観察研究の結果からは明らかであり、CKD 発症抑制のために『高血圧治療ガイドライン 2019』で推奨されている降圧目標に準拠した血圧管理を推奨する。

引用文献

1. Hirayama A, et al. Blood Pressure, Proteinuria, and Renal Function Decline: Associations in a Large Community-Based Population. *Am J Hypertens*. 2015; 28(9): 1150-6. doi: 10.1093/ajh/hpv003.
2. Kanno A, et al. Pre-hypertension as a significant predictor of chronic kidney disease in a general population: the Ohasama Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27(8): 3218-23. doi: 10.1093/ndt/gfs054.
3. Joo YS, et al. Association of Longitudinal Trajectories of Systolic BP with Risk of Incident CKD: Results from the Korean Genome and Epidemiology Study. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31(9): 2133-2144. doi: 10.1681/ASN.2020010084.
4. de Galan BE, et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20(4) :883-92. doi: 10.1681/ASN.2008070667.
5. Beddhu S, et al. Effects of Intensive Systolic Blood Pressure Control on Kidney and Cardiovascular Outcomes in Persons Without Kidney Disease: A Secondary Analysis of a Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2017; 167(6): 375-383. doi: 10.7326/M16-2966.
6. Beddhu S, et al. Intensive systolic blood pressure control and incident chronic kidney disease in people with and without diabetes mellitus: secondary analyses of two randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(7):555-563. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30099-8.
7. Zhang W, et al. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *N Engl J Med*. 2021; 385(14): 1268-1279. doi: 10.1056/NEJMoa2111437.
8. Zhang WR, et al. Kidney Damage Biomarkers and Incident Chronic Kidney Disease During Blood Pressure Reduction: A Case-Control Study. *Ann Intern Med*. 2018;169(9):610-618. doi: 10.7326/M18-1037.

参考文献

日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編. 高血圧治療ガイドライン 2019, 日本高血圧学会, 2019.

HCQ4-2: 適切な血圧コントロールはCKD 進展を抑制するか？

推奨文；。適切な降圧目標の設定にはさらなるエビデンスを要するが、本指針では『CKD 診療ガイドライン 2023』に沿った血圧管理を推奨する。

推奨レベル；提案する

エビデンスグレード；効果の推定値に対する確信は限定的である。

高血圧はCKD患者に高頻度に合併し、末期腎不全への進展と密接に関連している。収縮期血圧が特定の範囲内にある時間(time-in-target range [TTR])と腎予後の関連を検討した保存期CKD患者1,758例のコホート研究では、収縮期血圧110-130mmHgのTTRが長いほど、腎予後は良好であったことが報告されている(1)。しかし、保存期CKD患者の血圧管理に関する以下のランダム化比較試験(RCT)の結果は一貫していない。

保存期CKD患者の腎アウトカムに対する厳格降圧と標準降圧を比較したRCTとして、MDRD試験、AASK試験、REIN-2試験、SPRINT試験が抽出された。MDRD試験は保存期CKD患者840例(インスリン使用中の糖尿病患者は除外)を対象に、厳格降圧(目標平均血圧92 mmHg未滿; 125/75 mmHg未滿に相当)と標準降圧(目標平均血圧107 mmHg未滿; 140/90 mmHg未滿に相当)が比較された(2)。主要アウトカムである糸球体濾過量(GFR)低下速度に関して有意な群間差は認められなかったが、尿蛋白1~3g/日以上サブグループでは厳格降圧によりGFR低下速度の改善が認められた。

高血圧性腎硬化症1,094例を対象にしたAASK試験でも同様に厳格降圧(目標平均血圧92mmHg未滿)と標準降圧(目標平均血圧102-107mmHg)が比較された(3)。主要アウトカム(血清クレアチニン[Cre]倍加、腎代替療法開始、死亡)に関して有意な群間差は認められなかったが、尿蛋白>0.22g/gCreのサブグループでは厳格降圧群でリスク低下が認められた。

REIN-2試験では、アンジオテンシン変換酵素阻害薬内服下で尿蛋白1g/日以上を有する非糖尿病関連CKD患者338例を対象に、カルシウム拮抗薬を用いて血圧130/80mmHg未滿を目指す厳格降圧群と、拡張期血圧90mmHg未滿を目指す標準降圧群が比較された(4)。主要アウトカムである末期腎不全への進行には群間に有意差を認めなかった。

厳格降圧(目標収縮期血圧<120 mmHg)と標準降圧(<140 mmHg)を比較したSPRINT試験はCKD患者に特化した試験ではないが、推算GFR(eGFR)20-59 mL/分/1.73m²のCKD患者2,646例に関するサブグループ解析が実施された(糖尿病、脳卒中既往、尿蛋白>1g/日、多発性嚢胞腎は除外)(5, 6)。主解析では、主要アウトカムである心血管イベント・心血管死亡のリスクが厳格降圧により有意に低下し、CKDの有無による有意な効果修飾は認められなかった(5)。CKDサブグループ解析でも、厳格降圧により主要アウトカムのリスクは低下する傾向にあり、全死亡は有意に減少した。腎アウトカム(eGFR 50%以上低下、腎代替療法開始)には群間に有意差を認めなかったが、発生数が寡少であり(厳格降圧群15件、標準降圧群16件)、検出力が不足している。一方、厳格降圧群で急性腎障害発生ハザードが46%上昇していた点は懸念される。ただし、厳格降圧にともなうeGFRの低下は、尿中アルブミンや尿中腎障害バイオマーカーの低下と関連しており、必ずしも腎実質障害を反映していないことが示唆されている(7)。なお、SPRINT試験で用いている血圧値は、標準化されたプロトコルに則って測定された自動診察室血圧値であることに注意が必要である。

このように、厳格降圧は尿蛋白を有する保存期CKD患者の腎予後を改善させる可能性があるが、その根拠となるエビデンスはサブグループ解析の結果に過ぎず、また必ずしも一貫した結果が得られていない。糖尿病関連腎臓病患者、CKD stage G4-G5、超高齢者でのエビデンスも不十分である。

KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) Clinical Practice Guideline 2021 は保存

期 CKD 患者の目標血圧として、心血管イベントや死亡のリスク抑制の観点から、収縮期血圧 120 mmHg 未満を提案した(8)。ただし、自動診察室血圧値を用いることが必須であり、本邦の日常臨床への適応は必ずしも容易ではないことが想像される。

一方、European Society of Hypertension (ESH) 2023 ガイドラインは、目標収縮期血圧 120 mmHg 未満の根拠となるエビデンスが SPRINT 試験の CKD サブグループ解析のみであることを問題視し、目標血圧として診察室血圧 140/90 mmHg 未満を推奨している(9)。また、若年者、尿中アルブミン 300 mg/gCre 以上、心血管リスクの高い症例では忍容性があれば 130/80 mmHg 未満を目標とすることも可能としている。この ESH2023 の目標設定は、本邦の『CKD 診療ガイドライン 2023』に示された降圧目標(下図)に近い。保存期 CKD 患者の血圧と腎予後には密接な関連があり、CKD 進展抑制のために適切な血圧コントロールは重要と考えられる。しかし、CKD 患者の降圧目標を検証したランダム化比較試験の結果は一貫しておらず、エビデンスの適応範囲も限定的である。厳格降圧は尿蛋白を有する保存期 CKD 患者の腎予後を改善させる可能性があるが、エビデンスレベルは不十分である。また、糖尿病関連腎臓病、CKD stage G4-G5、超高齢者でのエビデンスは不足している。本指針でも『CKD 診療ガイドライン 2023』に準じた血圧管理を推奨する。

表1 CKD 患者への降圧目標(診察室血圧)と推奨度

ステージ			75歳未満	75歳以上
G1, G2	糖尿病(-)	蛋白尿(-)	140/90 mmHg 未満【1A】	150/90 mmHg 未満【2C】 ^{注2}
		蛋白尿(+)	130/80 mmHg 未満【1C】	
	糖尿病(+)		130/80 mmHg 未満【1B】	
ステージ			75歳未満	75歳以上
G3 ~ G5	糖尿病(-)	蛋白尿(-)	140/90 mmHg 未満【2C】 ^{注1}	150/90 mmHg 未満【2C】 ^{注2}
		蛋白尿(+)	130/80 mmHg 未満【2C】	
	糖尿病(+)		130/80 mmHg 未満【2C】	

・75歳未満では、CKDステージを問わず、糖尿病および蛋白尿の有無により降圧基準を定めたが、CKDステージにより推奨度が異なる

・蛋白尿(-)：尿蛋白/Cr 比 0.15 g/gCr 未満、または尿アルブミン/Cr 比 30 mg/gCr 未満(A1区分)

・蛋白尿(+): 尿蛋白/Cr 比 0.15 g/gCr 以上、または尿アルブミン/Cr 比 30 mg/gCr 以上(A2, A3区分)

注1：診察室血圧130/80 mmHg 未満への降圧は益と害のバランスを考慮し個別に判断する

注2：脳、心臓、腎臓などの虚血症状、AKI、電解質異常、低血圧関連症状(立ちくらみ・めまい)などの有害事象がなく、忍容性があると判断されれば、診察室血圧140/90 mmHg 未満に血圧を維持することを推奨する
いずれの場合も、降圧強化に伴う低血圧やめまいなどに注意して適切な降圧管理を行うことを提案する。

引用文献

- (1) Park CH, et al. Findings from the KNOW-CKD Study indicate that higher systolic blood pressure time in target range is associated with a lower risk of chronic kidney disease progression. *Kidney Int.* 2023; S0085-2538(23)00918-3. doi: 10.1016/j.kint.2023.12.008.
- (2) Klahr S, 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): 877-84. doi: 10.1056/NEJM199403313301301.
- (3) Appel LJ, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010; 363(10): 918-29. doi: 10.1056/NEJMoa0910975.
- (4) Ruggenenti P, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 365(9463): 939-46. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71082-5.

- (5) Appel LJ, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010;363(10):918-29. doi: 10.1056/NEJMoa0910975.
- (6) Cheung AK, et al. Effects of Intensive BP Control in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28(9): 2812-2823. doi: 10.1681/ASN.2017020148.
- (7) Zhang WR, et al. Kidney Damage Biomarkers and Incident Chronic Kidney Disease During Blood Pressure Reduction: A Case-Control Study. *Ann Intern Med.* 2018;169(9):610-618. doi: 10.7326/M18-1037.
- (8) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021;99(3S):S1-S87. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003.
- (9) Sarafidis P, et al. A European Renal Association (ERA) synopsis for nephrology practice of the 2023 European Society of Hypertension (ESH) Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 2024 Feb 14: gfae041. doi: 10.1093/ndt/gfae041.

参考文献

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 2023

HCQ4-3: ヘルスケアサービスやデジタルアプリによる適切な血圧コントロールは CKD 発症を抑制するか？

推奨文；CKD 発症抑制のための降圧目標の設定はエビデンス不足のため困難であるが、『高血圧治療ガイドライン 2019』で推奨されている降圧目標に準拠した血圧管理を推奨する。

推奨レベル；推奨なし

エビデンスグレード；十分なエビデンスなし

高血圧は慢性腎臓病(CKD)の発症・進展に関わる主たる危険因子である。高血圧が持続すると糸球体硬化、腎内動脈硬化、虚血、間質線維化が惹起され、腎機能が低下する。一方、CKD は体液貯留やレニン・アンジオテンシン系、交感神経系の活性化を介して血圧を上昇させ、しばしば難治性高血圧の原因となる。この高血圧と CKD の悪循環を抑制することは臨床的に重要であり、血圧管理は CKD 診療の中核として国内外のガイドラインでその意義が謳われている。

高血圧と CKD 発症の関連は複数の大規模コホート研究で示されている。本邦の一般住民 141,514 人を対象に、収縮期血圧と推算糸球体濾過量(eGFR) 60 mL/分/1.73m² 未満への到達のリスクの関連を検証した報告では、収縮期血圧 118 mmHg 以下に比し、尿蛋白陽性者では 119mmHg 以上、尿蛋白陰性者では 134 mmHg 以上でリスクは上昇していた (1)。

同じく本邦の地域住民コホートである大迫研究では、正常血圧(120/80 mmHg 未満)に比し、正常高値・高値血圧(120-139/80-89 mmHg)で eGFR 60 mL/分/1.73m² 未満への到達のハザードが 1.49 倍上昇しており、血圧が高くなるほどハザードは用量依存的に上昇した(2)。同アウトカムに対する人口寄与危険割合は、正常高値・高値血圧(12.1%)と高血圧ステージ 1(8.6%)や 2 (14.9%)でほぼ同等であったことは注目に値する。

血圧を縦断的に測定した韓国の地域住民コホートでも、正常血圧が持続した集団に比し、正常血圧から正常高値・高値血圧に移行した集団の CKD 発症リスクが上昇していた(3)。

これらはあくまで観察研究の結果ではあるが、社会全体として CKD 患者数を減少させるためには、高血圧患者だけでなく、高血圧発症前の正常高値・高値血圧者への対策も重要であることを示唆し、地域コミュニティレベルでのヘルスケアサービスやデジタル治療、公共政策まで含む多様で包摂的なアプローチの設計と社会実装が求められる。

血圧管理による CKD 発症抑制効果を評価したランダム化比較試験として、ADVANCE 試験、SPRINT 試験、ACCORD 試験、STEP 試験が抽出された。2 型糖尿病患者 11,140 例を対象に perindopril/indapamide 合剤とプラセボを比較した ADVANCE 試験では、実薬群でアルブミン尿の新規発生が有意に減少した (4)。試験期間中の平均収縮期血圧は実薬群 135mmHg、プラセボ群 140mmHg であった。実薬群におけるアルブミン尿発生率は達成血圧が低いほど低下しており、J-shape 現象は認められなかった。

一方、心血管リスクの高い糖尿病非合併高血圧患者に対する厳格降圧(目標収縮期血圧 <120 mmHg)と標準降圧(<140 mmHg)を比較した SPRINT 試験の参加者のうち、ベースラインの eGFR が 60 mL/分/1.73m² 以上の 6,662 例を対象とした事後解析では、厳格降圧群で CKD 発症(eGFR が 30%以上低下し 60 mL/分/1.73m² 未満に到達)のハザードが 3.54 倍、絶対リスクが 2.6%上昇した(5)。ただし、末期腎不全に至った症例は無かったことや、厳格降圧群で心血管イベントと死亡の絶対リスクが 2.2%低下したことから、厳格降圧のメリットは CKD 発症増加というデメリットを上回ると論じられている。SPRINT 試験と 2 型糖尿病合併高血圧患者を対象とした ACCORD 試験を統合した解析でもほぼ同様の結果が得られている(6)。

中国の高血圧患者を対象として厳格降圧(目標収縮期血圧 110-130 mmHg)と標準降圧(130-150 mmHg)を比較した STEP 試験では、厳格降圧群で心血管イベントは減少し、CKD 発症の増加は認められなかった (7)。厳格降圧群の達成収縮期血圧値の平均が、SPRINT 試験の 121 mmHg に対し、STEP 試験では 127mmHg とやや高かったことが 2 試験の結果の相違の一因である可能性がある。

SPRINT 試験の厳格降圧群における CKD 発症例の尿中アルブミン・クレアチニン比や尿中腎障害バイオマーカーは、背景因子をマッチさせた CKD 非発症例や、標準降圧群の CKD 発症例よりも低下していた(8)。すなわち、厳格降圧にともなう糸球体濾過量の低下は、必ずしも腎実質障害を反映しておらず、糸球体血行動態の変化に基づくものであることが示唆される。高血圧や正常高値・高値血圧と CKD 発症の関連が複数の大規模コホート研究で示されている。したがって、高血圧患者だけでなく、高血圧発症前からヘルスケアサービス・デジタル治療を含む包摂的アプローチによって血圧を管理することが CKD 患者数の減少につながる可能性があり、今後、具体的なエビデンスの創出が期待される。一方、厳格降圧による CKD 発症抑制効果を検証したランダム化比較試験の結果は一貫していない。

以上より、厳格降圧が標準降圧よりも CKD 発症抑制の観点で優れていると結論付けるには介入研究のエビデンスが依然不十分であり、具体的な降圧目標の設定は今後の課題である。しかし、高血圧や正常高値・高値血圧が CKD 発症と関連することは観察研究の結果からは明らかであり、CKD 発症抑制のために『高血圧治療ガイドライン 2019』で推奨されている降圧目標に準拠した血圧管理を推奨する。

引用文献

1. Hirayama A, et al. Blood Pressure, Proteinuria, and Renal Function Decline: Associations in a Large Community-Based Population. *Am J Hypertens*. 2015; 28(9): 1150-6. doi: 10.1093/ajh/hpv003.
2. Kanno A, et al. Pre-hypertension as a significant predictor of chronic kidney disease in a general population: the Ohasama Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27(8): 3218-23. doi: 10.1093/ndt/gfs054.
3. Joo YS, et al. Association of Longitudinal Trajectories of Systolic BP with Risk of Incident CKD: Results from the Korean Genome and Epidemiology Study. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31(9): 2133-2144. doi: 10.1681/ASN.2020010084.
4. de Galan BE, et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20(4) :883-92. doi: 10.1681/ASN.2008070667.
5. Beddhu S, et al. Effects of Intensive Systolic Blood Pressure Control on Kidney and Cardiovascular

Outcomes in Persons Without Kidney Disease: A Secondary Analysis of a Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2017; 167(6): 375-383. doi: 10.7326/M16-2966.

6. Beddhu S, et al. Intensive systolic blood pressure control and incident chronic kidney disease in people with and without diabetes mellitus: secondary analyses of two randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(7):555-563. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30099-8.

7. Zhang W, et al. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *N Engl J Med.* 2021; 385(14): 1268-1279. doi: 10.1056/NEJMoa2111437.

8. Zhang WR, et al. Kidney Damage Biomarkers and Incident Chronic Kidney Disease During Blood Pressure Reduction: A Case-Control Study. *Ann Intern Med.* 2018;169(9):610-618. doi: 10.7326/M18-1037.

参考文献

日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編. 高血圧治療ガイドライン 2019, 日本高血圧学会, 2019.

HCQ4-4: ヘルスケアサービスやデジタルアプリによる適切な血圧コントロールはCKD 進展を抑制するか?

推奨文; 適切な降圧目標の設定にはさらなるエビデンスを要するが、本指針では『CKD 診療ガイドライン 2023』に沿った血圧管理を推奨する。

推奨レベル; 推奨なし

エビデンスグレード; 十分なエビデンスなし

高血圧はCKD患者に高頻度に合併し、末期腎不全への進展と密接に関連している。収縮期血圧が特定の範囲内にある時間(time-in-target range [TTR])と腎予後の関連を検討した保存期CKD患者1,758例のコホート研究では、収縮期血圧110-130mmHgのTTRが長いほど、腎予後は良好であったことが報告されている(1)。しかし、保存期CKD患者の血圧管理に関する以下のランダム化比較試験(RCT)の結果は一貫していない。

保存期CKD患者の腎アウトカムに対する厳格降圧と標準降圧を比較したRCTとして、MDRD試験、AASK試験、REIN-2試験、SPRINT試験が抽出された。MDRD試験は保存期CKD患者840例(インスリン使用中の糖尿病患者は除外)を対象に、厳格降圧(目標平均血圧92 mmHg未満; 125/75 mmHg未満に相当)と標準降圧(目標平均血圧107 mmHg未満; 140/90 mmHg未満に相当)が比較された(2)。主要アウトカムである糸球体濾過量(GFR)低下速度に関して有意な群間差は認められなかったが、尿蛋白1~3g/日以上サブグループでは厳格降圧によりGFR低下速度の改善が認められた。

高血圧性腎硬化症1,094例を対象にしたAASK試験でも同様に厳格降圧(目標平均血圧92mmHg未満)と標準降圧(目標平均血圧102-107mmHg)が比較された(3)。主要アウトカム(血清クレアチニン[Cre]倍加、腎代替療法開始、死亡)に関して有意な群間差は認められなかったが、尿蛋白>0.22g/gCreのサブグループでは厳格降圧群でリスク低下が認められた。

REIN-2試験では、アンジオテンシン変換酵素阻害薬内服下で尿蛋白1g/日以上を有する非糖尿病関連CKD患者338例を対象に、カルシウム拮抗薬を用いて血圧130/80mmHg未満を目指す厳格降圧群と、拡張期血圧90mmHg未満を目指す標準降圧群が比較された(4)。主要アウトカムである末期腎不全への進行には群間に有意差を認めなかった。

厳格降圧(目標収縮期血圧<120 mmHg)と標準降圧(<140 mmHg)を比較したSPRINT試験はCKD患者に特化した試験ではないが、推算GFR(eGFR)20-59 mL/分/1.73m²のCKD患者2,646例に関するサブグループ解析が行われている(糖尿病、脳卒中既往、尿蛋白>1g/日、

多発性嚢胞腎は除外)(5, 6)。主論文では、厳格降圧により心血管イベント・心血管死亡のリスクが有意に低下し、CKD による有意な効果修飾を認めないことが報告された(5)。CKD サブグループ解析でも、厳格降圧により同アウトカムのリスクは低下する傾向にあり、全死亡は有意に減少した。腎アウトカム(eGFR 50%以上低下、腎代替療法開始)には群間に有意差を認めなかったが、発生数寡少であり(厳格降圧群 15 件、標準降圧群 16 件)、検出力不足である。一方、厳格降圧群で急性腎障害発生ハザードが 46%上昇していた点は懸念される。ただし、厳格降圧にともなう eGFR の低下は、アルブミン尿や尿中腎障害バイオマーカーの低下と関連しており、必ずしも腎実質障害を反映していないことが示唆されている(7)。なお、SPRINT 試験における血压値は、標準化されたプロトコルに則って測定された自動診察室血压値であることに注意が必要である。

このように、厳格降圧は尿蛋白を有する保存期 CKD 患者の腎予後を改善させる可能性があるが、その根拠となるエビデンスはサブグループ解析の結果であり、必ずしも一貫した結果が得られていない。糖尿病関連腎臓病、CKD stage G4-G5、超高齢者でのエビデンスも不十分である。

KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) Clinical Practice Guideline 2021 は保存期 CKD 患者の目標血压として、心血管イベントや死亡のリスク抑制の観点から、収縮期血压 120 mmHg 未満を提案した(8)。ただし、自動診察室血压値を用いることが必須とされ、本邦の日常臨床への適応は必ずしも容易ではないことが想像される。

一方、European Society of Hypertension (ESH) 2023 ガイドラインは、目標収縮期血压 120 mmHg 未満の根拠となるエビデンスが SPRINT 試験の CKD サブグループ解析のみであることを問題視し、目標血压として診察室血压 140/90 mmHg 未満を推奨している(9)。また、若年者、尿中アルブミン 300 mg/gCre 以上、心血管リスクの高い症例では忍容性があれば 130/80 mmHg 未満を目標とすることも可能としている。この ESH2023 の目標設定は、本邦の『CKD 診療ガイドライン 2023』に示された降圧目標(下表)に近い。保存期 CKD 患者の血压と腎予後には密接な関連があり、CKD 進展抑制のために適切な血压コントロールは重要と考えられる。しかし、CKD 患者の降圧目標を検証したランダム化比較試験(RCT)の結果は一貫していない。厳格降圧は尿蛋白を有する保存期 CKD 患者の腎予後を改善させる可能性があるが、エビデンスレベルは不十分である。また、糖尿病関連腎臓病、CKD stage G4-G5、超高齢者でのエビデンスは不足している。

表1 CKD 患者への降圧目標(診察室血压)と推奨度

ステージ		75歳未満		75歳以上
G1, G2	糖尿病(-)	蛋白尿(-)	140/90 mmHg 未満【1A】	150/90 mmHg 未満【2C】 ^{注2}
		蛋白尿(+)	130/80 mmHg 未満【1C】	
	糖尿病(+)		130/80 mmHg 未満【1B】	
ステージ		75歳未満		75歳以上
G3～G5	糖尿病(-)	蛋白尿(-)	140/90 mmHg 未満【2C】 ^{注1}	150/90 mmHg 未満【2C】 ^{注2}
		蛋白尿(+)	130/80 mmHg 未満【2C】	
	糖尿病(+)		130/80 mmHg 未満【2C】	

・75歳未満では、CKD ステージを問わず、糖尿病および蛋白尿の有無により降圧基準を定めたが、CKD ステージにより推奨度が異なる

・蛋白尿(-)：尿蛋白/Cr 比 0.15 g/gCr 未満、または尿アルブミン/Cr 比 30 mg/gCr 未満(A1 区分)

・蛋白尿(+): 尿蛋白/Cr 比 0.15 g/gCr 以上、または尿アルブミン/Cr 比 30 mg/gCr 以上(A2, A3 区分)

注1：診察室血压 130/80 mmHg 未満への降圧は益と害のバランスを考慮し個別に判断する

注2：脳、心臓、腎臓などの虚血症状、AKI、電解質異常、低血压関連症状(立ちくらみ・めまい)などの有害事象がなく、忍容性があると判断されれば、診察室血压 140/90 mmHg 未満に血压を維持することを推奨する

いずれの場合も、降圧強化に伴う低血压やめまいなどに注意して適切な降圧管理を行うことを提案する。

ヘルスケアサービスやデジタル治療の中には、保存期 CKD 患者の血压管理における有用性を示すエビデンスが散見される。RCT のメタ解析からデジタル介入による有意な降圧効

果が認められた。一方、試験期間が1年未満のRCTが大半であり、長期的効果に関する本邦CKD患者のエビデンス創出が望まれる。本指針においても『CKD診療ガイドライン2023』に準じた血圧管理を推奨する。

【ヘルスケアサービスやデジタル治療に関するエビデンス】

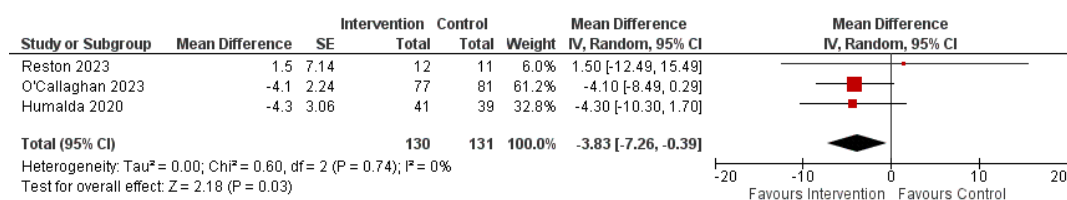
今回のシステマティックレビューでは、CKDの発症・進展というアウトカムに対して、『ヘルスケアサービスやデジタル治療による高血圧治療』の効果を検証したRCTは抽出されなかった。

そこで、保存期CKD患者の血圧をアウトカムとして、ヘルスケアサービスやデジタル治療の効果を検証したRCTのシステマティックレビューを実行した。その結果、26件のRCTが抽出され、介入の性質に基づき以下の6種類に分類した：①デジタル介入(3件)(10-12)、②医療従事者から患者へのコーチング(13件)(13-25)、③プライマリケア医・看護師・薬剤師への教育・診療支援(4件)(26-29)、④電子カルテアラート(2件)(30,31)、⑤遠隔モニタリング・コーチング(2件)(32,33)、⑥非デジタルツールによる自己管理(2件)(34,35)。

このうち、①デジタル介入、②医療従事者から患者へのコーチング、③プライマリケア医・看護師・薬剤師への教育・診療支援、についてメタ解析を実施した。④電子カルテアラート、⑤遠隔モニタリング・コーチング、⑥非デジタルツールによる自己管理、については抽出された試験数が2件のみであり、介入方法に少なからず相違があるため、メタ解析は実施しなかった。

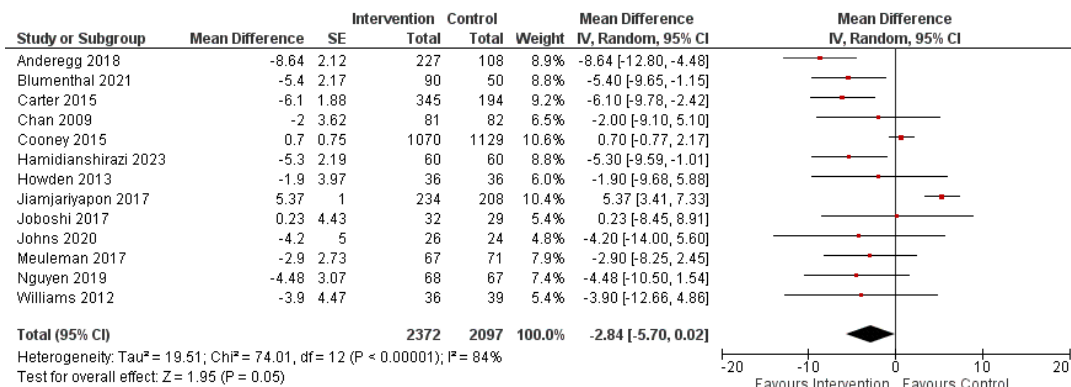
① デジタル介入(10-12)

主に食事療法(塩分制限等)、身体活動、服薬に関する自己管理や行動変容を促進するwebコンテンツ・テキストメッセージの効果を検証した3試験が抽出された。メタ解析の結果、対照群に比し介入群では収縮期血圧が3.83 [95%信頼区間：0.39, 7.26] mmHg有意に低下した。試験間の異質性は低かった($I^2=0\%$)。いずれの試験も医療スタッフによる対面指導、コーチング、または通常診療が併用されていた。介入期間は1~6カ月と短く、いずれも海外からの報告であり、長期的効果に関する本邦CKD患者のエビデンス創出が望まれる。



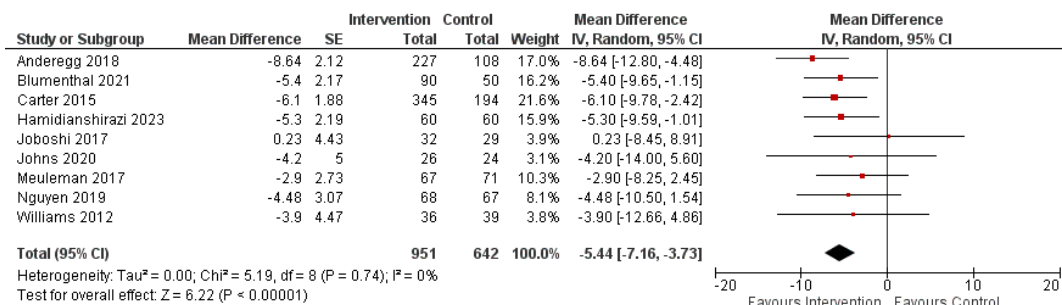
② 医療従事者から患者へのコーチング(13-25)

腎臓内科医、プライマリケア医、看護師、薬剤師、栄養士が主導する、食事療法(塩分制限等)、血圧自己測定、身体活動、服薬アドヒアランスの促進や向上を目的としたグループカウンセリング・自己管理プログラムの効果を検証した13試験が抽出された。メタ解析の結果、対照群に比し介入群で有意な収縮期血圧の低下は認められなかった(2.84 [-0.02, 5.70] mmHg)。また、試験間の異質性が大きかった($I^2=84\%$)。

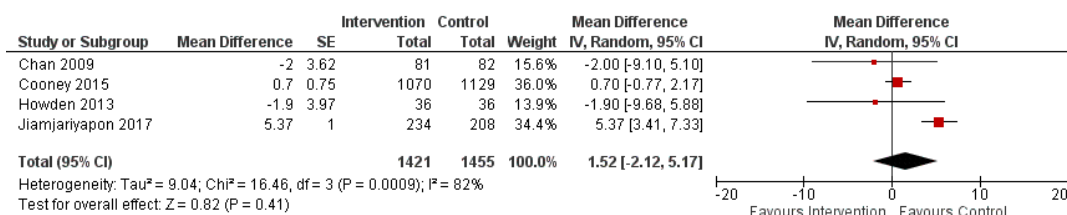


特に試験期間にばらつきを認めたため、試験期間 12 カ月未満の試験と 12 カ月以上の試験に分けてメタ解析を実施した。その結果、12 カ月未満の試験では対照群に比し介入群では収縮期血圧が 5.44 [3.73, 7.16] mmHg 有意に低下したが(A)、12 カ月以上の試験では有意な低下を認めなかった (1.52 [-2.12, 5.17] mmHg) (B)。これらの結果から、12 カ月以上に渡り降圧効果を発揮する介入手法の開発が課題と考えられる。

(A) 試験期間 12 カ月未満



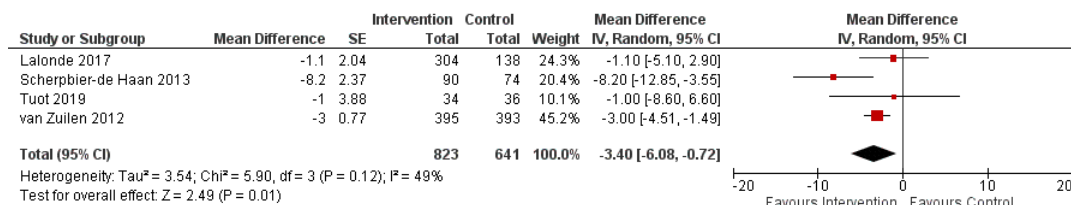
(B) 試験期間 12 カ月以上



③ プライマリケア医・看護師・薬剤師への教育・診療支援(26-29)

プライマリケア医、看護師、薬剤師に対して、腎臓内科医が直接、または web コンテンツを用いて CKD 患者の生活習慣指導、血圧管理、薬物治療等の方法を教育する試験が 3 件抽出された。また、CKD 患者がプライマリケア医を受診した際に CKD 診療に必要な情報(eGFR、血圧、RAS 阻害薬等の薬物治療、アルブミン尿の最終測定日)を電子カル

データから主治医に通知する試験が 1 件抽出された。これら 4 試験のメタ解析の結果、対照群に比し介入群では収縮期血圧が 3.40 [0.72, 6.08] mmHg 有意に低下した。試験間異質性は中等度であった($I^2=49\%$)。



腎臓専門医の支援下で診療看護師が CKD 患者に生活習慣(食事療法、減量、身体活動、禁煙)や診療ガイドライン遵守を指導した RCT では、試験期間 4.62 年(中央値)の間に血圧や尿蛋白はやや減少したが、心血管イベントや腎代替療法開始のリスクに有意差は認めなかった(29)。

④ 電子カルテアラート(30,31)

プライマリケア医が CKD 患者を診療する際に、RAS 阻害薬の使用、高カリウム血症への対応、アルブミン尿測定、ハイリスク症例では腎臓専門医への紹介等の情報を電子カルテアラートとして通知する介入試験が 2 件抽出されたが、いずれも有意な降圧効果は認められなかった。

⑤ 遠隔モニタリング・コーチング(32,33)

栄養士による電話での食事指導(塩分制限を含む)を 2 週間おきに 3 カ月間実施し、以後同じ内容をテキストメッセージで送信する介入は有意な降圧効果を示せなかった(32)。一方、家庭血圧の遠隔モニタリングシステムを用いて薬剤師が服薬アドヒアランスの確認と薬剤調整を行う RCT では、対照群に比し介入群で 12 カ月後の収縮期血圧が 9.7mmHg と大きく低下したことが報告されている(33)。

⑥ 非デジタルツールによる自己管理(34,35)

塩分摂取量のセルフモニタリングとして患者自身が専用試験紙により尿中 Cl 濃度を測定(1~2 週に 1 回)した RCT では、介入群において 3 カ月後の 24 時間尿中 Na 排泄量が有意に減少したが、6 カ月後には有意差は消失し、降圧効果も認められなかった(34)。一方、自己測定した血圧値を元にアルゴリズムに基づいて患者自身が降圧薬を自己調整する RCT では、対照群に比し介入群で 12 カ月後の収縮期血圧が 9.2 mmHg と大きく低下したことが報告されている(35)。

引用文献

1. Park CH, et al. Findings from the KNOW-CKD Study indicate that higher systolic blood pressure time in target range is associated with a lower risk of chronic kidney disease progression. *Kidney Int.* 2023; S0085-2538(23)00918-3. doi: 10.1016/j.kint.2023.12.008.
2. Klahr S, 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): 877-84. doi: 10.1056/NEJM199403313301301.
3. Appel LJ, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010; 363(10): 918-29. doi: 10.1056/NEJMoa0910975.

4. Ruggenti P, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 365(9463): 939-46. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71082-5.
5. Appel LJ, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010;363(10):918-29. doi: 10.1056/NEJMoa0910975.
6. Cheung AK, et al. Effects of Intensive BP Control in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28(9): 2812-2823. doi: 10.1681/ASN.2017020148.
7. Zhang WR, et al. Kidney Damage Biomarkers and Incident Chronic Kidney Disease During Blood Pressure Reduction: A Case-Control Study. *Ann Intern Med*. 2018;169(9):610-618. doi: 10.7326/M18-1037.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021;99(3S):S1-S87. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003.
9. Sarafidis P, et al. A European Renal Association (ERA) synopsis for nephrology practice of the 2023 European Society of Hypertension (ESH) Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 2024 Feb 14: gfae041. doi: 10.1093/ndt/gfae041.
10. Reston RE, et al. CareKnowDo-A Multichannel Digital and Telephone Support Program for People With Chronic Kidney Disease: Feasibility Randomized Controlled Trial. *JMIR Form Res*. 2023; 7: e33147. doi: 10.2196/33147.
11. O'Callaghan CA, et al. Evaluation of a Simple Low-cost Intervention to Empower People with CKD to Reduce Their Dietary Salt Intake: OxCKD1, a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Kidney360*. 2023; 4(7): 890-898. doi: 10.34067/KID.000000000000160.
12. Humalda JK, et al. A Self-management Approach for Dietary Sodium Restriction in Patients With CKD: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*. 2020 Jun;75(6):847-856. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.10.012.
13. Hamidianshirazi M, et al. Diet therapy along with nutrition education can improve renal function in people with stages 3-4 chronic kidney disease who do not have diabetes: a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2023; 129(11): 1877-1887. doi: 10.1017/S0007114522002094.
14. Blumenthal JA, et al. Effects of Lifestyle Modification on Patients With Resistant Hypertension: Results of the TRIUMPH Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2021; 144(15): 1212-1226. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055329.
15. Johns TS, et al. Group-Based Care in Adults and Adolescents With Hypertension and CKD: A Feasibility Study. *Kidney Med*. 2020; 2(3): 317-325. doi: 10.1016/j.xkme.2020.01.013.
16. Nguyen NT, Douglas C, Bonner A. Effectiveness of self-management programme in people with chronic kidney disease: A pragmatic randomized controlled trial. *J Adv Nurs*. 2019; 75(3): 652-664. doi: 10.1111/jan.13924.
17. Anderegg MD, et al. Pharmacist Intervention for Blood Pressure Control in Patients with Diabetes and/or Chronic Kidney Disease. *Pharmacotherapy*. 2018; 38(3): 309-318. doi: 10.1002/phar.2083.
18. Joboshi H, et al. Effectiveness of an educational intervention (the Encourage Autonomous Self-Enrichment Program) in patients with chronic kidney disease: A randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2017; 67: 51-58. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2016.11.008.
19. Cooney D, et al. A pharmacist based intervention to improve the care of patients with CKD: a pragmatic, randomized, controlled trial. *BMC Nephrol*. 2015; 16: 56. doi: 10.1186/s12882-015-0052-2.
20. Carter BL, et al. Cluster-randomized trial of a physician/pharmacist collaborative model to improve blood pressure control. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015; 8(3): 235-43. doi:

- 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001283.
21. Jiamjariyapon T, et al. Effectiveness of Integrated Care on Delaying Progression of stage 3-4 Chronic Kidney Disease in Rural Communities of Thailand (ESCORT study): a cluster randomized controlled trial. *BMC Nephrol.* 2017; 18(1): 83. doi: 10.1186/s12882-016-0414-4.
 22. Howden EJ, et al. Effects of exercise and lifestyle intervention on cardiovascular function in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8(9): 1494-501. doi: 10.2215/CJN.10141012.
 23. Williams A, et al. A multifactorial intervention to improve blood pressure control in co-existing diabetes and kidney disease: a feasibility randomized controlled trial. *J Adv Nurs.* 2012; 68(11): 2515-25. doi: 10.1111/j.1365-2648.2012.05950.x.
 24. Chan JC, et al. Effects of structured versus usual care on renal endpoint in type 2 diabetes: the SURE study: a randomized multicenter translational study. *Diabetes Care.* 2009; 32(6): 977-82. doi: 10.2337/dc08-1908.
 25. Meuleman Y, et al. Sodium Restriction in Patients With CKD: A Randomized Controlled Trial of Self-management Support. *Am J Kidney Dis.* 2017; 69(5): 576-586. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.08.042.
 26. Tuot DS, et al. Interventions to Improve Blood Pressure Control Among Socioeconomically Disadvantaged Patients With CKD: Kidney Awareness Registry and Education Pilot Randomized Controlled Trial. *Kidney Med.* 2019; 1(5): 242-252. doi: 10.1016/j.xkme.2019.07.004.
 27. Scherpbier-de Haan ND, et al. Effect of shared care on blood pressure in patients with chronic kidney disease: a cluster randomised controlled trial. *Br J Gen Pract.* 2013; 63(617): e798-806. doi: 10.3399/bjgp13X675386.
 28. van Zuilen AD, et al. Multifactorial intervention with nurse practitioners does not change cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012; 82(6): 710-7. doi: 10.1038/ki.2012.137.
 29. Lalonde L, et al. Community Pharmacist Training-and-Communication Network and Drug-Related Problems in Patients With CKD: A Multicenter, Cluster-Randomized, Controlled Trial. *Am J Kidney Dis.* 2017 Sep;70(3):386-396. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.05.008.
 30. Peralta CA, et al. Electronic Decision Support for Management of CKD in Primary Care: A Pragmatic Randomized Trial. *Am J Kidney Dis.* 2020; 76(5): 636-644. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.013.
 31. Abdel-Kader K, et al. Automated clinical reminders for primary care providers in the care of CKD: a small cluster-randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2011; 58(6): 894-902. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.08.028.
 32. Kelly JT, et al. A Coaching Program to Improve Dietary Intake of Patients with CKD: ENTICE-CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020; 15(3): 330-340. doi: 10.2215/CJN.12341019.
 33. Margolis KL, et al. Effect of home blood pressure telemonitoring and pharmacist management on blood pressure control: a cluster randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 310(1): 46-56. doi: 10.1001/jama.2013.6549.
 34. Panuccio V, et al. Reducing salt intake by urine chloride self-measurement in non-compliant patients with chronic kidney disease followed in nephrology clinics: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2020; gfaa262. doi: 10.1093/ndt/gfaa262.
 35. McManus RJ, et al. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMIN-SR randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 312(8): 799-808. doi: 10.1001/jama.2014.10057.

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 2023

HCQ5-1: (ヘルスケアサービスやデジタルアプリによる)禁煙は CKD 発症・進展を抑制するか

推奨文；≥10年間の長期間の禁煙は、喫煙者の腎機能低下リスクを低減させる可能性が示唆される。禁煙支援アプリ等による禁煙治療が腎アウトカムに及ぼす影響は未だ報告されていない。今後さらなる研究成果の蓄積が必要である

推奨レベル；提案する

エビデンスグレード；効果の推定値に対する確信は限定的である

喫煙は、がん、動脈硬化性疾患、感染症などの様々な健康障害のリスク因子である。喫煙は、日本人男性において非感染性疾患による死亡に最も寄与するリスク因子であり、日本人女性においても高血圧に続く第二のリスク因子である¹。同様に、慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease: CKD)においても喫煙は重要なリスク因子である。一般住民^{2,3} および糖尿病患者⁴ のコホート研究を対象にしたシステマティックレビューにおいて、喫煙がCKDのリスクであることが明らかにされている。

日本人の喫煙率は近年低下傾向にあるが⁵、厚生労働省による2022年国民健康・栄養調査での日本人の喫煙率は男性25%、女性6%であり、今後さらなる喫煙率の低下が必要である。近年注目されているのが、Information and Communication Technology (ICT)を活用した禁煙支援である。Short Message Service (SMS)等を通じた禁煙支援メッセージの送信、禁煙教育動画の配信、SNS機能による患者ネットワークの形成、禁煙治療薬の注文等の様々な機能を付加した禁煙支援アプリが世界中で開発され、その有効性が検討されている^{6,7}。日本では、携帯型呼気一酸化炭素濃度測定器を利用した禁煙支援アプリによる禁煙効果がランダム化比較試験によって示された⁸。同アプリは2020年12月に保険適用になり、禁煙治療薬バレニクリン内服中の患者への禁煙支援アプリとして処方が可能である。

喫煙による健康障害リスクは、禁煙期間に応じて低減する。がんや心血管系疾患による死亡リスクが非喫煙者と同程度まで低下するには、10-20年以上の禁煙期間が必要であり⁹、長期間の禁煙が非常に重要である。

本システマティックレビューでは、(1)禁煙による慢性腎臓病の発症・進展のリスクがどれくらいの禁煙期間で低減するか、(2)ICTを活用した禁煙支援は慢性腎臓病の発症・進展の抑制するかについて検討を行った。

禁煙期間と腎アウトカム

444件の抽出文献から、ベースライン時の禁煙期間と腎アウトカム(腎機能低下あるいは蛋白尿)の発症を評価したコホート研究をスクリーニングした結果、3件の原著論文が同定された(表1)。一般住民(慢性腎臓病患者を含む)を対象にしたコホート研究2報告と慢性腎臓病患者を対象にしたコホート研究1報であり、いずれのコホート研究も腎機能低下をアウトカムとして評価しており、蛋白尿の発症・進展をアウトカムとした研究は存在しなかった。

ノルウェーの一般住民を対象にした大規模コホート研究 HUNT II 研究は、登録時 eGFR ≥15 mL/分/1.73 m² の一般住民 65589 人(男性 47%) を 10.3 年間(中央値)追跡し、登録時の喫煙習慣(喫煙歴無し 29515 人、過去喫煙 17119 人、喫煙中 18168 人)と腎機能低下(eGFR <15 mL/分/1.73 m² あるいは腎代替療法)の発症の関連を評価した¹⁰。70歳未満の男性(人数不明)において、禁煙期間と腎機能低下の関連を評価した結果、禁煙期間10年未満と比較して、禁煙期間10年以上で腎機能低下リスクの低下傾向が確認された(喫煙歴無し、禁

煙期間 1-4 年, 5-9 年, 10-19 年, ≥ 20 年の多変量補正ハザード比 [95%信頼区間]: 1.00 [reference], 21.5 [2.04, 225], 40.4 [3.71, 441], 7.10 [0.59, 85.6], 10.5 [1.45, 75.9])。

中国系シンガポール人を対象にした大規模コホート研究 SCHS においても、HUNT II と同様の結果が報告されている¹¹。45-74 歳の中国系シンガポール人 632557 人 (男性 44%) を 13.3 年間 (中央値) 追跡し、登録時の喫煙習慣 (喫煙歴無し 43859 人、過去喫煙 6976 人、喫煙中 123277 人) と腎機能低下 (血清クレアチニン ≥ 5.7 mg/dL、eGFR < 15 mL/分/1.73 m²、あるいは腎代替療法) の発症 (673 人) の関連を評価した結果、男女共に禁煙期間 > 10 年において腎機能低下リスクの低下傾向が確認された (喫煙歴無し、禁煙期間 < 1 年, 1-9 年, > 10 年の多変量補正ハザード比 [95%信頼区間]: 男性 1.00 [reference], 1.26 [0.77, 2.08], 1.83 [1.29, 2.60], 1.02 [0.71, 1.47]; 女性 1.00 [reference], 1.25 [0.40, 3.91], 1.61 [0.83, 3.14], 0.79 [0.32, 1.92])。

KNOW-CKD 研究は、韓国人 CKD 患者における禁煙期間と腎機能低下の関連を評価した¹²。対象は、CKD ステージ 1-4 の CKD 患者 1951 人であり、年齢 54 ± 12 歳、男性 62%、eGFR 52 ± 29 mL/分/1.73 m² であった。登録時の喫煙習慣 (喫煙歴無し 967 人、過去喫煙 635 人、喫煙中 349 人) と追跡期間 3.0 年間 (中央値) における腎機能低下 (eGFR 低下 $\geq 50\%$ あるいは腎代替療法) の発症 (218 人) の関連を評価した結果、HUNT II 研究や SCHS 研究の結果と同様に、禁煙期間 ≥ 10 年で腎機能低下リスクの低下傾向が確認された (喫煙歴無し、禁煙期間 < 10 年, 10-19 年, ≥ 20 年の多変量補正ハザード比 [95%信頼区間]: 1.00 [reference], 1.83 [1.28, 2.66], 1.44 (0.85, 2.42), 1.35 [0.80, 2.28])。

禁煙期間と腎機能予後の関連を評価したコホート研究はわずか 3 研究であり、いずれも禁煙期間 > 10 年以上で腎機能低下リスクの低下傾向を報告していた。今後さらなる研究成果の蓄積が必要である。

禁煙アプリによる腎アウトカムの発症予防効果

抽出文献 444 件に禁煙アプリによる介入効果を評価した試験は含まれていなかった。

まとめ

禁煙期間と腎アウトカムの関連を評価したコホート研究はわずか 3 報しか存在しなかった。いずれも禁煙期間 ≥ 10 年で腎機能低下リスクの軽減を報告しており、長期間の禁煙によって、喫煙者の腎機能予後が改善する可能性が示唆される。一方、禁煙期間と蛋白尿の発症リスクを評価したコホート研究は認められなかった。今後さらなる研究成果の蓄積により、禁煙が腎アウトカムに及ぼす影響を評価する必要がある。

禁煙アプリによる介入が、腎アウトカムに及ぼす影響を評価した研究は未だ報告されていない。長期間の禁煙によって、喫煙者の腎機能予後が改善する可能性が示唆されており、今後禁煙アプリを活用した禁煙治療による腎予後改善効果が適切に評価されることが期待される。

表 1. 禁煙期間と腎予後

著者, 発表年 コホート名 国	対象	アウトカム(人) 追跡期間	暴露因子(人)	多変量補正ハザード比
Hallan, 2011 ¹⁰	≥ 20 歳、eGFR ≥ 15 mL/分	eGFR < 15 mL/分	男性	
HUNT II ノルウェー	一般住民 65,589 人	腎代替療法(124) 中央値 10.3 年	喫煙歴無し (ND) 禁煙歴間 1-4 年 (ND) 5-9 年 (ND) 10-19 年 (ND) ≥ 20 年 (ND)	1.00 (reference) 21.5 (2.04, 225) 40.4 (3.71, 441) 7.10 (0.59, 85.6) 10.5 (1.45, 75.9)

Jin, 2013 ¹¹	45–74 歳の一般住	血清クレアチニ	男性		
SCHS	民 63,257 人	ン ≥ 5.7 mg/dL or	喫煙歴無し	(32,152)	1.00 (reference)
シンガポール		eGFR < 15 mL/分	禁煙期間	<1 年 (234)	1.26 (0.77, 2.08)
		/1.73 m ² or 腎代		1–9 年 (353)	1.83 (1.29, 2.60)
		替療法		>10 年 (445)	1.02 (0.71, 1.47)
	中央値 13.3 年		女性		
			喫煙歴無し	(32,152)	1.00 (reference)
			禁煙期間	<1 年 (234)	1.25 (0.40, 3.91)
				1–9 年 (353)	1.61 (0.83, 3.14)
				>10 年 (445)	0.79 (0.32, 1.92)
Lee, 2021 ¹²	20–75 歳の CKD	eGFR 低下 $\geq 50\%$	男性+女性		
KNOW-CKD	ステージ 1–4 の患	or 腎代替療法	喫煙歴無し	(967)	1.00 (reference)
韓国	者 1951 人	中央値 3.0 年	禁煙期間	<10 年 (334)	1.84 (1.28, 2.66)
				10–19 年 (166)	1.44 (0.85, 2.42)
				≥ 20 年 (157)	1.35 (0.80, 2.28)

HUNT, Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag; KNOW-CKD, Korean cohort study for outcomes in patients with chronic kidney disease; ND, not described; SCHS, Singapore Chinese health study.

HCQ5-2: (ヘルスケアサービスやデジタルアプリによる) 適切な睡眠は CKD 発症・進展を抑制するか

推奨文；不眠症および睡眠の質の低下は CKD 発症・進展のリスクとなる可能性が示唆されている。不眠症に対するデジタル認知行動療法が腎アウトカムに及ぼす影響は未だ報告されていない。今後さらなる研究成果の蓄積が必要である

推奨レベル；推奨なし

エビデンスグレード；十分なエビデンスなし

睡眠の質が低下する不眠症は、日本人の 10%以上に認められる一般的な疾患である¹³。不眠症は、生活習慣病等の健康障害のリスクであり^{14,15}、適切な対応が必要である。不眠症には、薬物療法が実施されることが一般的であるが、一部の患者では睡眠薬に対する耐性、離脱症状、長期使用に副作用等が問題となる。

近年薬物療法の補助・代替として注目されているのが、不眠症に対する認知行動療法 (Cognitive Behavior Therapy for Insomnia: CBT-I)である。CBT-I はその有効性が確立されており^{16,17}、American College of Physicians (ACP)ガイドラインでは不眠治療の選択肢として強く推奨している¹⁸。医療従事者による CBT-I における人的時間的経済的負担等を軽減する目的で近年開発が勧められているのが、CBT-I に基づいた不眠症治療支援アプリ等の Digital CBT-I (dCBT-I)である。ランダム化比較試験によって臨床的な有効性が証明された dCBT-I が数多く報告されており¹⁹、欧米諸国では複数の dCBT-I が医療機器として認可されている。日本では、不眠症に対する認知行動療法を支援する治療アプリの有効性がランダム化比較試験で示され²⁰、2023 年 2 月医療機器と製造販売承認を取得した (2024 年 8 月現在保険未収載)。

本システムティックレビューでは、(1)不眠症あるいは睡眠の質の低下が CKD の発症・進展のリスクであるか、(2)dCBT-I 等の不眠症治療支援アプリが CKD の発症・進展の抑制するかについて検討を行った。

不眠症および睡眠の質と腎アウトカム

1206 件の抽出文献から、臨床的に診断された不眠症あるいは質問票による睡眠の質の評価と腎アウトカムの発症を評価したコホート研究をスクリーニングした結果、7 件の原著論文が抽出された (表 2)。 暴露因子とアウトカムが共通の研究はわずかであったため、メタ解析は実施できなかった。

一般住民における不眠症と腎アウトカムの関連は、台湾と米国の大規模コホートにおいて報告されている。台湾人 128436 人を対象にした Longitudinal Health Insurance Database (LHID) 研究では、不眠症患者における CKD 発症リスクの軽度上昇が報告されている²¹。米国退役軍人 1639090 人を対象にした Racial and Cardiovascular Risk (RCAV)研究では、不眠症患者における末期腎不全の発症リスクは軽度上昇しているが、統計学的に有意なレベルではなかった²²。一方、eGFR<45 mL/分/1.73 m²で定義した腎機能低下のリスクの上昇は認められた。追跡期間平均値が 4.8 年と比較的短いため、末期腎不全のリスクとしての不眠症の重要性はより長期間の追跡が必要なのかもしれない。

一般住民に単一の質問で不眠であるかを尋ねた中国²³と英国²⁴のコホート研究では、いずれも不眠が CKD のリスクとして同定された。一方、国際的な不眠症の評価尺度である Athens Insomnia Scale (AIS)を利用して、日本の地方国家公務員を対象にしたコホート研究では、AIS と CKD の明らかな関連は認められなかった。

CKD 患者において睡眠の質と末期腎不全の関連を評価したコホート研究は、米国と日本

から報告されている。いずれも国際的な睡眠の質の評価指標である Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)を利用していった。全 10 問で構成される PSQI は、睡眠状態を多角的に評価する質問票であり、一般的に 6 点以上で睡眠の質が低いと判断される。日本の CKD 患者 1601 人を対象にした Chronic Kidney Disease Japan Cohort (CKD-JAC)研究では、PSQI スコア ≥ 6 点の高値群で末期腎不全のリスクが高いことが報告されている²⁵。一方、米国の Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC)研究参加者 431 人を対象にした研究では、PSQI スコアと末期腎不全の発症の関連には容量依存的な関連がないことを示しているが²⁶、一般的な PSQI スコアの評価方法ではないことに注意が必要である。

睡眠アプリによる腎アウトカムの発症予防効果

抽出文献 1206 件に睡眠アプリによる腎アウトカムに対する介入効果を評価した試験は含まれていなかった。

まとめ

不眠症および睡眠の質と CKD の関連を評価した 7 コホート研究の結果は、不眠症および睡眠の質の低下が、CKD の発症・進展のリスクであることを示唆すると考えられる。睡眠アプリが腎アウトカムに及ぼす影響を評価した試験は未だ方向されていない。今後さらなる研究成果の蓄積により、不眠が腎アウトカムに及ぼす影響を評価すると同時に、不眠アプリ等による介入が腎アウトカムの改善に繋がるかを評価する必要がある。

表 2. 睡眠の質の低下、不眠と慢性腎臓病の関連を評価したコホート研究

著者、発表年 地域 コホート名	対象 追跡期間	アウトカム	暴露因子	多変量補正ハザード比等
Huang 2015 ²¹ 台湾 LHID 2000	閉塞性睡眠時無呼吸症候群と CKD を認めない一般住民 128436 人 平均値 10.4 年	CKD(病名)	不眠症(病名)無し 不眠症(病名)有り	1.00 (reference) 1.13 (1.05, 1.22)
Ricardo 2017 ²⁶ 米国 CRIC	21-74 歳の eGFR 20-70* の患者 431 人 中央値 5.2 年	末期腎不全	PSQI, per 1 score	0.98 (0.90, 1.07)
Lu 2018 ²² 米国 RCAV	eGFR $\geq 60^*$ の退役軍人 1639090 人 平均値 4.8 年	eGFR $<45^*$ 末期腎不全	不眠症(病名)無し 不眠症(病名)有り 不眠症(病名)無し 不眠症(病名)有り	1.00 (reference) 1.39 (1.34, 1.44) 1.00 (reference) 1.25 (0.81, 1.93)
Sasaki 2018 ²⁷ 日本	35-58 歳の $\geq 60^*$ の地方公務員 3600 人 平均値 4.4 年	eGFR $<60^*$	AIS < 6 AIS ≥ 6	1.00 (reference) 1.24 (0.87, 1.75)
Yamamoto 2018 ²⁵ 日本 CKD-JAC	20-75 歳の 10-59* の CKD 患者 1601 人 中央値 4.0 年	末期腎不全	PSQI ≤ 5 PSQI ≥ 6	1.00 (reference) 1.33 (1.03, 1.71)

Sun 2021 ²³	≥45 歳の eGFR CKD(病名)あるい	Restless sleep/週(問診)	
中国	≥60* の一般住民は eGFR<60*	<1 日/週	1.00 (reference)
CHARLS	4086 人	1-2 日/週	0.97 (0.74, 1.26)
	4 年	3-4 日/週	1.24 (0.96, 1.60)
		5-7 日/週	1.69 (1.35, 2.10)
Geng, 2022 ²⁴	37-73 歳の一般住 CKD(病名)	不眠症(問診)無し	0.90 (0.87, 0.93)
英国	民 392218 人	不眠症(問診)有り	1.00 (reference)
UK Biobank	平均値 11.1 年		

AIS, Athens Insomnia Scale; CHARLS, China Health and Retirement Longitudinal Study; CKD-JAC, Chronic Kidney Disease Japan Cohort; CRIC, Chronic Renal Insufficiency Cohort; LHID, Longitudinal Health Insurance Database; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; RCAF, Racial and Cardiovascular Risk Anomalies in Chronic Kidney Disease.

*mL/分/1.73 m²

参考文献

1. Ikeda N, Inoue M, Iso H, et al. Adult mortality attributable to preventable risk factors for non-communicable diseases and injuries in Japan: a comparative risk assessment. *PLoS Med.* 2012;9(1):e1001160.
2. Xia J, Wang L, Ma Z, et al. Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(3):475-487.
3. Kelly JT, Su G, Zhang L, et al. Modifiable Lifestyle Factors for Primary Prevention of CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(1):239-253.
4. Liao D, Ma L, Liu J, Fu P. Cigarette smoking as a risk factor for diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2019;14(2):e0210213.
5. Okui T. An age-period-cohort analysis of the difference in smoking prevalence between urban and non-urban areas in Japan (2004-2019). *Epidemiol Health.* 2020;42:e2020072.
6. Whittaker R, McRobbie H, Bullen C, Rodgers A, Gu Y, Dobson R. Mobile phone text messaging and app-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10:CD006611.
7. Li S, Qu Z, Li Y, Ma X. Efficacy of e-health interventions for smoking cessation management in smokers: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2024;68:102412.
8. Masaki K, Tateno H, Nomura A, et al. A randomized controlled trial of a smoking cessation smartphone application with a carbon monoxide checker. *NPJ Digit Med.* 2020;3:35.
9. Yang JJ, Yu D, Shu XO, et al. Reduction in total and major cause-specific mortality from tobacco smoking cessation: a pooled analysis of 16 population-based cohort studies in Asia. *Int J Epidemiol.* 2022;50(6):2070-2081.
10. Hallan SI, Orth SR. Smoking is a risk factor in the progression to kidney failure. *Kidney Int.* 2011;80(5):516-523.
11. Jin A, Koh WP, Chow KY, Yuan JM, Jafar TH. Smoking and risk of kidney failure in the Singapore Chinese health study. *PLoS One.* 2013;8(5):e62962.
12. Lee S, Kang S, Joo YS, et al. Smoking, Smoking Cessation, and Progression of Chronic Kidney Disease: Results From KNOW-CKD Study. *Nicotine Tob Res.* 2021;23(1):92-98.
13. Itani O, Kaneita Y, Munezawa T, et al. Nationwide epidemiological study of insomnia in Japan.

Sleep Med. 2016;25:130-138.

14. Ali E, Shaikh A, Yasmin F, et al. Incidence of adverse cardiovascular events in patients with insomnia: A systematic review and meta-analysis of real-world data. *PLoS One.* 2023;18(9):e0291859.
15. Benz F, Meneo D, Baglioni C, Hertenstein E. Insomnia symptoms as risk factor for somatic disorders: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *J Sleep Res.* 2023;32(6):e13984.
16. Trauer JM, Qian MY, Doyle JS, Rajaratnam SMW, Cunnington D. Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163(3):191-204.
17. Furukawa Y, Sakata M, Yamamoto R, et al. Components and Delivery Formats of Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia in Adults: A Systematic Review and Component Network Meta-Analysis. *JAMA Psychiatry.* Published online January 17, 2024. doi:10.1001/jamapsychiatry.2023.5060
18. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of chronic insomnia disorder in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2016;165(2):125-133.
19. Soh HL, Ho RC, Ho CS, Tam WW. Efficacy of digital cognitive behavioural therapy for insomnia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Sleep Med.* 2020;75:315-325.
20. Watanabe Y, Kuroki T, Ichikawa D, Ozone M, Uchimura N, Ueno T. Effect of smartphone-based cognitive behavioral therapy app on insomnia: a randomized, double-blind study. *Sleep.* 2023;46(3). doi:10.1093/sleep/zsac270
21. Huang ST, Lin CL, Yu TM, Yang TC, Kao CH. Nonapnea sleep disorders and incident chronic kidney disease: a population-based retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(4):e429.
22. Lu JL, Freire AX, Molnar MZ, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of Chronic Insomnia With Mortality and Adverse Renal Outcomes. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(11):1563-1570.
23. Sun H, Qin K, Zou C, et al. The association of nighttime sleep duration and quality with chronic kidney disease in middle-aged and older Chinese: a cohort study. *Sleep Med.* 2021;86:25-31.
24. Geng T, Li X, Ma H, Heianza Y, Qi L. Adherence to a Healthy Sleep Pattern and Risk of Chronic Kidney Disease: The UK Biobank Study. *Mayo Clinic Proceedings.* 2022;97(1):68-77.
25. Yamamoto R, Shinzawa M, Isaka Y, et al. Sleep Quality and Sleep Duration with CKD are Associated with Progression to ESKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(12):1825-1832.
26. Ricardo AC, Knutson K, Chen J, et al. The Association of Sleep Duration and Quality with CKD Progression. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(12):3708-3715.
27. Sasaki S, Yoshioka E, Saijo Y, et al. A prospective cohort study of insomnia and chronic kidney disease in Japanese workers. *Sleep Breath.* 2018;22(1):257-265.
28. Lee YC, Hung SY, Wang HK, et al. Sleep apnea and the risk of chronic kidney disease: a nationwide population-based cohort study. *Sleep.* 2015;38(2):213-221.
29. Xu J, Yoon IY, Chin HJ. The effect of sleep apnea on all-cause mortality in nondialyzed chronic kidney disease patients. *Sleep Med.* 2016;27-28:32-38.
30. Strausz S, Havulinna AS, Tuomi T, et al. Obstructive sleep apnoea and the risk for coronary heart disease and type 2 diabetes: a longitudinal population-based study in Finland. *BMJ Open.* 2018;8(10):e022752.
31. Li X, Liu C, Zhang H, et al. Effect of 12-month nasal continuous positive airway pressure therapy

- for obstructive sleep apnea on progression of chronic kidney disease. *Medicine* . 2019;98(8):e14545.
32. Choi HS, Kim HY, Han KD, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for incident end stage renal disease: a nationwide population-based cohort study from Korea. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(12):1391-1397.
 33. Adderley NJ, Subramanian A, Toulis K, et al. Obstructive sleep apnea, a risk factor for cardiovascular and microvascular disease in patients with type 2 diabetes: Findings from a population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2020;43(8):1868-1877.
 34. Jonsson AJ, Lund SH, Eriksen BO, Palsson R, Indridason OS. Incidence of and risk factors of chronic kidney disease: results of a nationwide study in Iceland. *Clin Kidney J*. 2022;15(7):1290-1299.
 35. Chen J, Ricardo AC, Reid KJ, et al. Sleep, cardiovascular risk factors, and kidney function: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Sleep Health*. 2022;8(6):648-653.
 36. Liu M, Heizhati M, Li N, et al. The relationship between obstructive sleep apnea and risk of renal impairment in patients with hypertension, a longitudinal study. *Sleep Med*. 2023;109:18-24.

HCQ5-3: (ヘルスケアサービスやデジタルアプリによる) 適切な飲酒は CKD 発症・進展を抑制するか

推奨文；軽度の飲酒者は蛋白尿や腎機能低下のリスクが低く、高度の飲酒は蛋白尿のリスクが高いため、高度の飲酒は避けるべきである。禁酒・減酒アプリが腎アウトカムに及ぼす影響を評価した研究は未だ報告されておらず、今後さらなる研究成果の蓄積が必要である。

推奨レベル；レベル2 提案する

エビデンスグレード；C (弱) 効果の推定値に対する確信は限定的である

背景

飲酒は、食道がん、肝臓がん、乳がんなどの一部の悪性腫瘍のリスクである¹。国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer: IARC) は、アルコール飲料を、アフラトキシンや加工肉等と同様に、人に対して発がん性あるグループ 1 に分類している²。世界保健機構 (World Health Organization: WHO) は、<20g/日の軽度のアルコール摂取でも一部の悪性腫瘍のリスクは上昇するため、悪性腫瘍のリスクの上昇を懸念する必要がない安全なアルコール摂取量は存在しないと判断している³。日本では、21世紀における国民健康づくり運動 (健康日本21) 等において、節度ある適度な飲酒量としてアルコール20g/日程度が長年推奨されてきた。しかし、2024年2月に厚生労働省が発表した「健康に配慮した飲酒に関するガイドライン」では、日本から報告された疫学研究に基づいて、脳卒中、高血圧、胃がん、肺がん、大腸がん、食道がん、肝がん、前立腺がん、乳がんのリスクが上昇するアルコール摂取量が大きく異なるため、個人の健康状態や体質を考慮した飲酒が推奨されており、節度ある適度な飲酒量は明記されていない。

飲酒が及ぼす影響は疾患によって大きく異なることが、これまで多くの疫学研究によって報告されている。一般に、食道がん、肝臓がん、大腸がん、乳がん等の悪性腫瘍⁴、高血圧⁵、脳卒中⁶等は飲酒量が増えるほどリスクが上昇する。一方、糖尿病⁷や心血管系疾患⁶では、非飲酒者に比較して、軽度飲酒者ではリスクが低下し、多量飲酒者ではリスクが上昇するJ字型の関連を示すため、軽度の飲酒量が節度ある適度な飲酒として推奨されてきた。しかし、従来の疫学研究では、軽度飲酒者における糖尿病や心血管系疾患のリスクの低下は、健康状態の悪化に伴う断酒等によるバイアスの影響を強くうけているのではないかという懸念が払拭できなかった。大規模ゲノム疫学研究の進展によって利用可能となった遺伝子多形情報を活用して、これらのバイアスの影響を調整可能にするメンデル無作為化 (Mendelian randomization: MR) 法が近年新たな知見をもたらした。MR法によって飲酒量と心血管系疾患の関連の評価した結果、飲酒量が増えるほどリスクが上昇しており、軽度飲酒者におけるリスク低下が観察されなかった⁸。軽度飲酒者における糖尿病や心血管系疾患のリスク低下はバイアスの影響を受けている可能性を示唆している。この様な近年の研究成果に基づいて、「節度ある適度な飲酒」という概念が否定されつつある。

この様に飲酒は様々な疾患のリスクであり、近年従来考えられていたよりも健康に及ぼす悪影響が大きく、できるだけ少ない飲酒量が望ましいと考えられるようになってきた。飲

酒量を減らす上で期待されているのが、Information and Communication Technology (ICT) を活用した減酒・禁煙支援である。ICT を活用した減酒・禁煙支援は世界中で開発されており、その飲酒量の減少効果は多くのランダム化比較試験で明らかにされている⁹。ICT を活用した減酒・禁煙支援と専門家による支援を評価したランダム化比較試験に対してネットワークメタ解析を行なったシステマティックレビューでは、短期的には専門家による支援の方が飲酒量の減少効果が強かったが、12 ヶ月間以上の長期効果は両者でほぼ同等であったことが報告されている。日本では、CureApp 社が開発したスマートフォンアプリが、アルコール依存症患者を対象にしたランダム化比較試験において飲酒量の減少効果を示し¹⁰、2024 年 3 月現在製造販売承認申請中である。

飲酒が慢性腎臓病に及ぼす影響を評価した従来の疫学研究を対象にしたシステマティックレビューは、非飲酒と比較して飲酒者では慢性腎臓病が低いことを報告している¹¹⁻¹³。しかしながら、対象となった疫学研究の多くは、最大飲酒量のカテゴリを $\geq 15 \sim \geq 30$ g/日程度に定義しており、 ≥ 60 g/日の大量飲酒者における慢性腎臓病のリスクを評価しているとは言えない。上記のシステマティックレビューの発表後、 ≥ 60 g/日の大量飲酒者の慢性腎臓病のリスクを評価した大規模な疫学研究が発表されており、改めて飲酒量と慢性腎臓病の関連を評価する必要があると考えられた。また、ICT を活用した禁酒・減酒支援が、慢性腎臓病の発症・進展に繋がる可能性を検討する必要がある。

本システマティックレビューでは、(1)アルコール摂取量は慢性腎臓病の発症・進展にどのように関連するのか、(2)ICT を活用した禁煙支援は慢性腎臓病の発症・進展の抑制するかについて検討を行った。

(1)飲酒量と腎アウトカム（腎機能低下あるいは蛋白尿）の関連を評価し、下記の条件を満たすコホート研究（PROSPERO 登録 ID CRD42023388228）¹⁴

- ・ベースライン時の飲酒量を少なくとも 3 カテゴリ以上に分類し、非飲酒者（日常的な飲酒習慣がほとんどない機会飲酒者を含む）を基準として、2 カテゴリ以上の飲酒者の腎アウトカム（蛋白尿あるいは腎機能低下）の発症リスクを評価したコホート研究

- ・最大飲酒量カテゴリの飲酒量の下限值 >12 g/日

- ・ $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ （あるいはそれに類似する閾値）によって定義される腎機能低下あるいは蛋白尿を腎アウトカムとして評価しているコホート研究

(2) 禁酒・減酒アプリによる腎アウトカムの発症・進展の予防効果を評価した介入試験

飲酒量と腎アウトカム¹⁴

1457 件の抽出文献から、ベースライン時の飲酒量と腎アウトカム（蛋白尿あるいは腎機能低下）の発症を評価したコホート研究をスクリーニングした結果、11 コホート研究 14634940 人を対象にした原著論文 12 件が同定された（表 1）¹⁵⁻²⁶。なお、MR 法を利用した研究論文は含まれていなかった。11 コホート研究のうち、6 コホート研究は日本での研究であった^{16,18,19,21,22,25,26}。7 コホート研究が飲酒量と蛋白尿（尿蛋白 $\geq 1+$ あるいは尿アルブ

ミン>30mg/日)の発症の関連を評価しており^{18,20-23,25,26}、9コホート研究が飲酒量と腎機能低下(eGFR<60 mL/分/1.73 m²あるいは55 mL/分)の発症の関連を評価していた^{15-17,19,20,23-26}。研究対象人数は1539¹⁷~14190878人²³であった。

各論文から抽出されたハザード比等の多変量モデルの効果指標を利用して、飲酒量と腎アウトカムの非線形的な関連をrestricted cubic splineを用いた2-stage random-effects dose-response meta-analysis²⁷で評価した。蛋白尿の発症リスクは、<20g/日程度の軽度飲酒量では低下するが、≥60g/日の高度飲酒量では上昇することが示された(図1)。一方、腎機能低下の発症リスクは、飲酒量<20g/日程度の軽度飲酒量では容量依存的に低下するが、それ以上の飲酒量では横ばいである可能性が示された。ただし、飲酒量≥60g/日の高度飲酒量における腎機能低下リスクは、1研究¹⁹しか報告しておらず、現時点では明らかではない。

禁酒・減酒アプリによる腎アウトカムの発症予防効果

1457件の抽出文献に禁酒・減酒アプリによる介入効果を評価した試験は含まれていなかった。

まとめ

飲酒量と蛋白尿の関連を評価した疫学研究論文によれば、軽度飲酒量では蛋白尿のリスクの低下が認められ、高度飲酒量ではリスクの上昇が認められた。飲酒量と腎機能低下の関連を評価した疫学研究論文によれば、飲酒者では腎機能低下のリスクの低下が認められた。≥60g/日の高度飲酒量と腎アウトカムの関連を評価した研究報告が少なく、今後さらなる検討が必要である。また、大規模ゲノム疫学研究を活用したMR法によって飲酒と腎アウトカムの関連を再評価すると同時に、禁酒・減酒アプリ等による介入が腎アウトカムの改善に繋がるかを評価する必要がある。

表 2. 飲酒量と慢性腎臓病の関連を評価したコホート研究

著者, 発表年 地域 コホート名	対象	アウトカム 追跡期間	暴露因子	多変量補正ハザード比等
Schaeffne, 2005 ¹⁵ 米国 PHS	男性医師 人	11,023 eGFR \leq 55* 平均値 14.2 年	\leq 1 杯/週	1.00 (reference)
			2-4 杯/週	1.01 (0.83, 1.23)
			5-6 杯/週	0.77 (0.60, 0.99)
			\geq 7 杯/週	0.75 (0.62, 0.91)
Yamagata, 2007 ¹⁶ 日本	\geq 40 歳の一般住 民健診の男性受 診者 41012 人 \geq 40 歳の一般住 民健診の女性受 診者 82752 人	eGFR $<$ 60 [†] 1993-2003 年 1993-2003 年	非飲酒者	1.00 (reference)
			機会飲酒者	0.96 (0.88, 1.05)
			日常飲酒者 $<$ 20g/日	0.92 (0.86, 0.98)
			日常飲酒者 \geq 20g/日	0.93 (0.79, 1.10)
			非飲酒者	1.00 (reference)
			機会飲酒者	0.89 (0.83, 0.97)
Buja, 2011 ¹⁷ イタリア ILSA	65-84 歳の一般住 民男性 886 人 65-84 歳の一般住 民女性 653 人	eGFR \leq 60 [†] 3.5 年 eGFR \leq 60 [†] 3.5 年	非飲酒者	1.00 (reference)
			過去飲酒者	0.20 (0.05, 0.87)
			日常飲酒者 $<$ 12g/日	0.72 (0.22, 2.03)
			日常飲酒者 12-24g/日	0.62 (0.20, 1.75)
			日常飲酒者 25-47g/日	0.29 (0.07, 1.10)
			日常飲酒者 \geq 48g/日	0.72 (0.20, 2.16)
			非飲酒者	1.00 (reference)
			過去飲酒者	1.25 (0.76, 1.88)
			日常飲酒者 $<$ 12g/日	0.87 (0.47, 1.39)
			日常飲酒者 12-24g/日	0.61 (0.27, 1.25)
日常飲酒者 25-47g/日	1.27 (0.50, 2.45)			
Nagai, 2013 ¹⁸ 日本	40-98 歳の一般住 民健診受診者男 性 81854 人 40-98 歳の一般住 民健診受診者女 性 155256 人	2 年連続尿蛋白 \geq 1+ 平均値 4.0 年 2 年連続尿蛋白 \geq 1+ 平均値 4.4 年	非飲酒者	1.00 (reference)
			機会飲酒者	0.99 (0.82, 1.19)
			日常飲酒者 $<$ 20g/日	0.85 (0.74, 0.97)
			日常飲酒者 \geq 20g/日	0.91 (0.68, 1.21)
			非飲酒者	1.00 (reference)
			機会飲酒者	0.82 (0.60, 1.10)
Sato, 2014 ¹⁹ 日本	40-55 歳の男性従 業員 9112 人	eGFR $<$ 60 [†] 中央値 10.5 年	非飲酒者	1.00 (reference)
			飲酒者 0.1-23.0g/日	0.76 (0.76, 1.04)

Kansai Healthcare		飲酒者 23.1-46.0g/日	0.65 (0.55, 0.77)
		飲酒者 46.1-69.0g/日	0.77 (0.61, 0.99)
		飲酒者 \geq 69.1g/日	0.76 (0.43, 1.37)
Koning, 2015 ²⁰ オランダ PREVEND	28-75 歳の一般住民 5476 人 (男性 >30mg/日 47.4%)	尿 アルブミン 中央値 10.2 年	非飲酒者 1.00 (reference)
			飲酒者 <10g/週 0.88 (0.69, 1.12)
			飲酒者 10-69.9g/週 0.89 (0.73, 1.10)
		飲酒者 70-210g/週 0.82 (0.65, 1.05)	
		飲酒者 >210g/週 0.58 (0.38, 0.88)	
	eGFR <60 [†] 中央値 10.2 年	非飲酒者 1.00 (reference)	
		飲酒者 <10g/週 0.81 (0.57, 1.15)	
		飲酒者 10-69.9g/週 0.85 (0.63, 1.15)	
		飲酒者 70-210g/週 0.56 (0.38, 0.81)	
	飲酒者 >210g/週 0.51 (0.25, 1.03)		
Uehara, 2016 ²¹ 日本 Kansai Healthcare	40-55 歳の男性従業員 9154 人	尿蛋白 \geq 1+ 平均値 8.0 年	非飲酒者 1.00 (reference)
			飲酒者 0.1-23.0g/日 0.79 (0.69, 0.90)
		飲酒者 23.1-46.0g/日 0.86 (0.75, 0.98)	
		飲酒者 46.1-69.0g/日 1.03 (0.86, 1.23)	
		飲酒者 \geq 69.1g/日 1.31 (0.92, 1.87)	
Kimura, 2018 ²² 日本	40-75 歳の特定健診受診者 男性 中央値 1.8 年 88647 人	尿蛋白 \geq 1+	非飲酒者 1.00 (reference)
			機会飲酒者 0.86 (0.79, 0.94)
			日常飲酒者 \leq 19g/日 0.70 (0.64, 0.78)
			日常飲酒者 20-39g/日 0.82 (0.75, 0.90)
			日常飲酒者 40-59g/日 1.00 (0.90, 1.11)
			日常飲酒者 \geq 60g/日 1.00 (0.85, 1.17)
	40-75 歳の特定健診受診者 女性 中央値 1.7 年 88925 人	尿蛋白 \geq 1+	非飲酒者 1.00 (reference)
			機会飲酒者 0.81 (0.75, 0.87)
			日常飲酒者 \leq 19g/日 0.74 (0.64, 0.85)
			日常飲酒者 20-39g/日 0.93 (0.78, 1.11)
			日常飲酒者 40-59g/日 1.09 (0.83, 1.44)
			日常飲酒者 \geq 60g/日 1.45 (1.02, 2.08)
Park, 2019 ²³ 韓国	20-80 歳の定期健診受診者 男性 平均値 6.4 年 7625277 人	尿蛋白 \geq 1+	非飲酒者 1.00 (reference)
			飲酒者 <10g/日 0.96 (0.95, 0.97)
			飲酒者 10-19.9g/日 0.99 (0.98, 1.00)
			飲酒者 20-39.9g/日 1.04 (1.03, 1.05)
		飲酒者 \geq 40g/日 1.14 (1.12, 1.15)	
	20-80 歳の定期健診受診者 女性 平均値 6.5 年	尿蛋白 \geq 1+	非飲酒者 1.00 (reference)
			飲酒者 <10g/日 1.03 (1.02, 1.04)

	6565601 人	飲酒者 10-19.9g/日	1.06 (1.04, 1.08)
		飲酒者 20-39.9g/日	1.07 (1.04, 1.11)
		飲酒者 \geq 40g/日	1.09 (1.03, 1.16)
	20-80 歳の定期健 eGFR $<$ 60 [†]	非飲酒者	1.00 (reference)
	診受診者男性 平均値 6.4 年	飲酒者 $<$ 10g/日	0.93 (0.92, 0.94)
	7625277 人	飲酒者 10-19.9g/日	0.85 (0.85, 0.86)
		飲酒者 20-39.9g/日	0.79 (0.78, 0.80)
		飲酒者 \geq 40g/日	0.74 (0.73, 0.76)
	20-80 歳の定期健 eGFR $<$ 60 [†]	非飲酒者	1.00 (reference)
	診受診者男性 平均値 6.5 年	飲酒者 $<$ 10g/日	0.97 (0.96, 0.98)
	7625277 人	飲酒者 10-19.9g/日	0.90 (0.88, 0.93)
		飲酒者 20-39.9g/日	0.84 (0.81, 0.88)
		飲酒者 \geq 40g/日	0.86 (0.81, 0.93)
Hu, 2020 ²⁴	45-64 歳の一般住 eGFR $<$ 60 [†] かつ	非飲酒者	1.00 (reference)
米国	民 12692 人 (男性 eGFR 低下 \geq 30%	過去飲酒者	0.87 (0.75, 1.00)
ARIC	55.9%) 中央値 24 年	飲酒者 \leq 1 杯/週	0.86 (0.75, 0.99)
		飲酒者 2-7 杯/週	0.78 (0.68, 0.91)
		飲酒者 8-14 杯/週	0.61 (0.49, 0.76)
		飲酒者 \geq 15 杯/週	0.74 (0.58, 0.95)
Hashimoto, 2021 ²⁵	40-74 歳の特定健 尿蛋白 \geq 1+	非飲酒者/機会飲酒者	1.00 (reference)
日本	診受診者 11175 中央値 5 年	飲酒者 $<$ 20g/日	0.73 (0.60, 0.90)
PROMISE	人 (男性 40.2%)	飲酒者 20-39g/日	0.73 (0.56, 0.94)
		飲酒者 \geq 40g/日	0.82 (0.61, 1.11)
	eGFR $<$ 60 [†]	非飲酒者/機会飲酒者	1.00 (reference)
	中央値 5 年	飲酒者 $<$ 20g/日	0.88 (0.69, 1.12)
		飲酒者 20-39g/日	0.92 (0.62, 1.34)
		飲酒者 \geq 40g/日	1.4 (0.91, 2.14)
Tanaka, 2022 ²⁶	20-80 歳の男性会 尿蛋白 \geq 1+	非飲酒者	1.00 (reference)
日本	社員 19702 人	飲酒者 $<$ 23g/日	0.97 (0.87, 1.08)
		飲酒者 23-46g/日	0.99 (0.88, 1.12)
	20-80 歳の女性会	飲酒者 \geq 46g/日	1.14 (0.97, 1.34)
	社員 7086 人 尿蛋白 \geq 1+	非飲酒者	1.00 (reference)
		飲酒者 $<$ 23g/日	1.04 (0.84, 1.29)
		飲酒者 23-46g/日	0.93 (0.67, 1.30)
	20-80 歳の男性会	飲酒者 \geq 46g/日	1.57 (1.10, 2.26)
	社員 19702 人 eGFR $<$ 60 [†] かつ	非飲酒者	1.00 (reference)
	eGFR 低下 \geq 25%	飲酒者 $<$ 23g/日	1.03 (0.85, 1.24)

20-80 歳の女性会 社員 7086 人	飲酒者 23-46g/日	0.90 (0.73, 1.11)
	飲酒者 ≥46g/日	0.92 (0.71, 1.20)
	eGFR <60 [†] かつ 非飲酒者	1.00 (reference)
	eGFR 低下 ≥25% 飲酒者 <23g/日	1.23 (0.91, 1.65)
	飲酒者 23-46g/日	1.21 (0.83, 1.79)
	飲酒者 ≥46g/日	1.62 (1.04, 2.53)

ARIC, Atherosclerosis Risk in Communities; ILSA, Italian Longitudinal Study on Aging; PHS, Physicians' Health Study; PREVEND, Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease; PROMISE, Prevention of Development of Chronic Kidney Disease

*mL/分

†mL/分/1.73 m²

図1. 飲酒量と蛋白尿のリスク

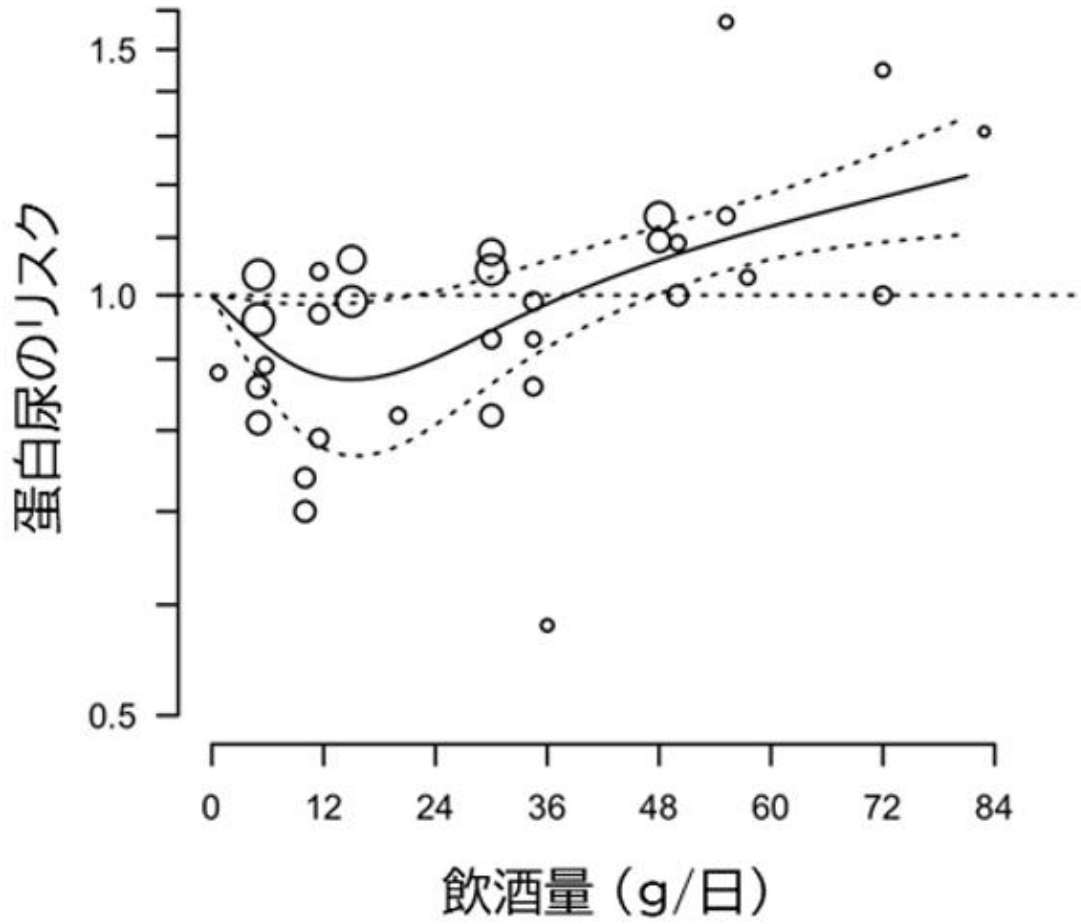


図1. 飲酒量と蛋白（尿蛋白 $\geq 1+$ あるいは尿アルブミン $> 30\text{mg/日}$ ）の発症リスク

図2. 飲酒量と腎機能低下のリスク

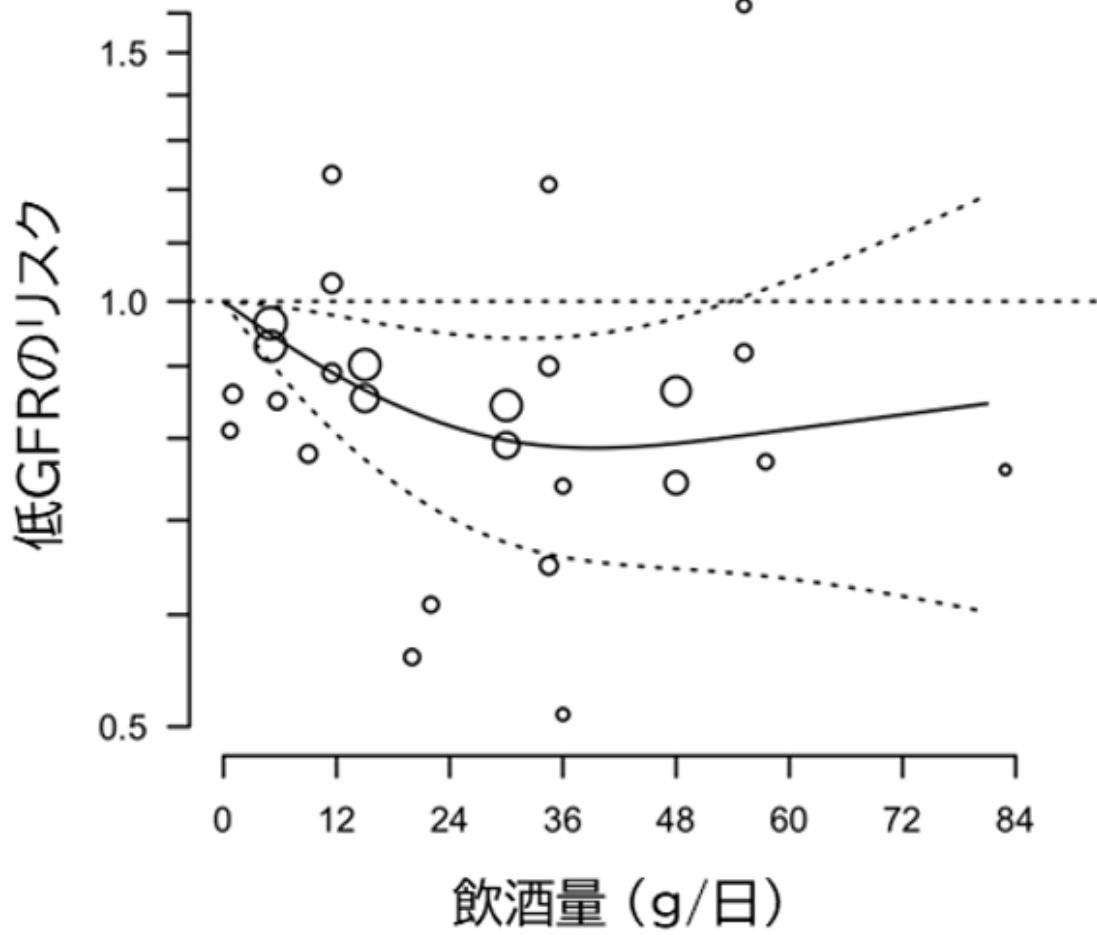


図1. 飲酒量と腎機能低下 (eGFR<60 mL/分/1.73 m²あるいは55 mL/分) の発症リスク

参考文献

1. Zhong L, Chen W, Wang T, et al. Alcohol and Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-Analyses Base on Prospective Cohort Studies. *Front Public Health*. 2022;10:859947.
2. Secretan B, Straif K, Baan R, et al. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol*. 2009;10(11):1033-1034.
3. Anderson BO, Berdzuli N, Ilbawi A, et al. Health and cancer risks associated with low levels of alcohol consumption. *Lancet Public Health*. 2023;8(1):e6-e7.
4. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015;112(3):580-593.
5. Cecchini M, Filippini T, Whelton PK, et al. Alcohol intake and risk of hypertension: A systematic review and dose-response meta-analysis of nonexperimental cohort studies. *Hypertension*. 2024;81(8):1701-1715.
6. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet*. 2018;391(10129):1513-1523.
7. Knott C, Bell S, Britton A. Alcohol Consumption and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of More Than 1.9 Million Individuals From 38 Observational Studies. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1804-1812.
8. Biddinger KJ, Emdin CA, Haas ME, et al. Association of habitual alcohol intake with risk of cardiovascular disease. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e223849.
9. Kaner EF, Beyer FR, Garnett C, et al. Personalised digital interventions for reducing hazardous and harmful alcohol consumption in community-dwelling populations. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD011479.
10. Miyake N, So R, Kariyama K, et al. A smartphone app-based intervention combined with face-to-face sessions for alcohol dependence at internal medicine clinics: A randomized controlled trial. *Gen Hosp Psychiatry*. 2024;90:68-75.
11. Li D, Xu J, Liu F, Wang X, Yang H, Li X. Alcohol Drinking and the Risk of Chronic Kidney Damage: A Meta-Analysis of 15 Prospective Cohort Studies. *Alcohol Clin Exp Res*. 2019;43(7):1360-1372.
12. Kelly JT, Su G, Zhang L, et al. Modifiable Lifestyle Factors for Primary Prevention of CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(1):239-253.
13. Yuan HC, Yu QT, Bai H, Xu HZ, Gu P, Chen LY. Alcohol intake and the risk of chronic kidney disease: results from a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2021;75(11):1555-1567.
14. Yamamoto R, Li Q, Otsuki N, et al. A Dose-Dependent Association between Alcohol

- Consumption and Incidence of Proteinuria and Low Glomerular Filtration Rate: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Nutrients*. 2023;15(7):1592.
15. Schaeffner ES, Kurth T, de Jong PE, Glynn RJ, Buring JE, Gaziano JM. Alcohol consumption and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *Arch Intern Med*. 2005;165(9):1048-1053.
 16. Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int*. 2007;71(2):159-166.
 17. Buja A, Scafato E, Baggio B, et al. Renal impairment and moderate alcohol consumption in the elderly. Results from the Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA). *Public Health Nutr*. 2011;14(11):1907-1918.
 18. Nagai K, Saito C, Watanabe F, et al. Annual incidence of persistent proteinuria in the general population from Ibaraki annual urinalysis study. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(2):255-260.
 19. Sato KK, Hayashi T, Uehara S, et al. Drinking pattern and risk of chronic kidney disease: the Kansai Healthcare Study. *Am J Nephrol*. 2014;40(6):516-522.
 20. Koning SH, Gansevoort RT, Mukamal KJ, Rimm EB, Bakker SJL, Joosten MM. Alcohol consumption is inversely associated with the risk of developing chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2015;87(5):1009-1016.
 21. Uehara S, Hayashi T, Kogawa Sato K, et al. Relationship Between Alcohol Drinking Pattern and Risk of Proteinuria: The Kansai Healthcare Study. *Journal of Epidemiology*. 2016;26(9):464-470.
 22. Kimura Y, Yamamoto R, Shinzawa M, et al. Alcohol consumption and incidence of proteinuria: a retrospective cohort study. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(5):1133-1142.
 23. Park M, Lee SM, Yoon HJ. Association between alcohol intake and measures of incident CKD: An analysis of nationwide health screening data. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222123.
 24. Hu EA, Lazo M, Rosenberg SD, et al. Alcohol Consumption and Incident Kidney Disease: Results From the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Ren Nutr*. 2020;30(1):22-30.
 25. Hashimoto Y, Imaizumi T, Kato S, et al. Effect of body mass index on the association between alcohol consumption and the development of chronic kidney disease. *Sci Rep*. 2021;11(1):20440.
 26. Tanaka A, Yamaguchi M, Ishimoto T, et al. Association of alcohol consumption with the incidence of proteinuria and chronic kidney disease: a retrospective cohort study in Japan. *Nutr J*. 2022;21(1):31.
 27. Crippa A, Orsini N. Multivariate Dose-Response Meta-Analysis: The dosresmeta R Package. *J Stat Softw*. 2016;72:1-15.