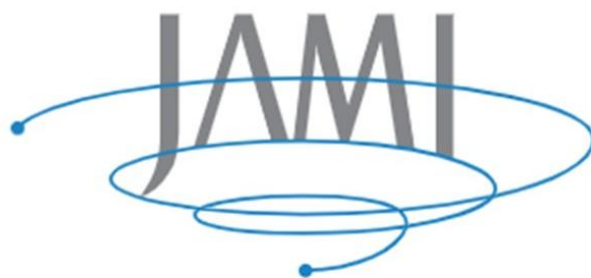


日本医療開発機構; ヘルスケア社会実装基盤整備事業

# 慢性腎臓病の発症・進展に関する ヘルスケアサービスやデジタル技術介入に関する指針



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構  
Japan Agency for Medical Research and Development



令和7年4月

日本医療開発機構; ヘルスケア社会実装基盤整備事業  
「慢性腎臓病の発症・進展に関するヘルスケアサービスやデジタル技術介入の  
提言に資するエビデンスの構築」研究班 (研究代表者; 猪阪 善隆)

## 目次

はじめに .....	3
「慢性腎臓病の発症・進展に関するヘルスケアサービスやデジタル技術介入に関する指針」指針作成チーム .....	4
略語一覧 .....	7
第1章 慢性腎臓病について .....	9
第2章 ヘルスケアクエスチョンと解説 .....	13
HQ1-1-1: 適切な栄養管理を管理栄養士（を含むチーム医療）のもとで行うことは CKD 進展を抑制するか? .....	13
FRQ1-1-2: 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（を含むチーム医療）のもとで行うことは CKD 進展を抑制するか? .....	15
HQ1-2-1: 適切な食塩摂取は CKD 発症を抑制するか? .....	17
HQ1-2-2: 適切な食塩摂取は CKD 進展を抑制するか? .....	17
FRQ1-2-3: 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? .....	18
HQ1-3-1: 適切なたんぱく質摂取は CKD 進展を抑制するか? .....	24
FRQ1-3-2: 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? .....	29
HQ1-4-1: 適切なカリウム摂取は CKD 発症・進展を抑制するか? .....	32
FRQ1-4-2: 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? .....	34
HQ1-5-1: 適切な野菜や果物摂取は CKD 発症を抑制するか? .....	35
HQ1-5-2: 適切な野菜や果物摂取は CKD 進展を抑制するか? .....	36
FRQ1-5-3: 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? .....	38
HQ2-1: 適切な運動は CKD 発症を抑制するか? .....	39
FRQ2-2: 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? .....	41
HQ2-4: 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? .....	50
HQ&FRQ3-1: 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? .....	54
HQ&FRQ3-2: 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? .....	56
FRQ3-3: 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? .....	60
HQ4-1: 適切な血圧コントロールは CKD 発症を抑制するか? .....	64
HQ4-2: 適切な血圧コントロールは CKD 進展を抑制するか? .....	66

FRQ4-3: 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・進展を抑制するか? .....	69
HQ&FRQ5-1: (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?76	
HQ&FRQ5-2: (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? .....	79
HQ&FRQ5-3: (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? .....	84

はじめに

ヘルスケアサービスやデジタルアプリなどは医療の分野において急速に普及してきている。このようなサービスを利用することにより、一般市民が慢性腎臓病の発症を予防したり、慢性腎臓病患者が腎障害の進展を抑制したりできるのではないかと期待が寄せられている。このような目的を達成するために、ヘルスケアサービスやデジタルアプリなどを利用する一般市民、保険者、企業、自治体等がエビデンスに基づいたサービスを利用することができるようにするとともに、これらのサービスを提供する事業もエビデンスに基づいてサービスの質を高めることが重要である。

本指針は、サービス利用者が適切にヘルスケアサービスやデジタルアプリなどを選択するために必要な専門的・科学的な情報を整理するとともに、サービス提供者においてもヘルスケアサービスやデジタルアプリなどのエビデンスを構築するための評価指標や研究デザインを示すことを目的とした。

令和4年度から日本医療開発機構のヘルスケア社会実装基盤整備事業が始まった。本事業の目標のひとつは科学的なエビデンスに基づくヘルスケアサービスの社会実装を促進する基盤としての指針の構築である。そこで、日本腎臓学会と日本医療情報学会が協力して、「慢性腎臓病の発症・進展に関するヘルスケアサービスやデジタル技術介入の提言に資するエビデンスの構築（研究開発代表 猪阪善隆）」が開始された。本研究班では、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver 3.0 に従い、システムティックレビューを含む評価を経て、修正型 Delphi を用いてエビデンスの確実性と介入のリスクとベネフィットを考慮して指針の推奨を決定した。

本指針では、(ヘルスケアサービスやデジタルアプリによる)食事療法(食塩摂取、カリウム摂取、野菜や果物摂取、たんぱく質摂取、適切な栄養管理)、運動療法体重コントロール、血圧コントロール、およびライフスタイル改善(禁煙、睡眠、アルコール摂取)についてエビデンスを解析した。しかしながら、慢性腎臓病の発症・進展に関する非薬物療法としての生活習慣の改善に関するエビデンス自体も十分に検証されてこなかったことに加え、ヘルスケアサービスやデジタルアプリなどを利用した慢性腎臓病の発症・進展に関するエビデンスもまだまだ不足している。そこでサービスの提供者や利用者の指針となるように、まず慢性腎臓病の発症・進展に関する食事療法や運動療法などの生活習慣についての限られたエビデンスを解析したうえで、可能な範囲でヘルスケアサービスやデジタルアプリなどを利用した場合のエビデンスを解析するという2段階の指針を作成した。ヘルスケアサービスやデジタルアプリを利用した場合のエビデンスが不十分な場合には、Future Research Question (FRQ)として今後の研究デザインなどの方向性について参考となるような記載を心掛けた。

また、本指針では第1章に一般市民、保険者、企業、自治体等のサービスの利用者やサービスを提供する事業者が慢性腎臓病について理解が進むように、慢性腎臓病についての解説も記載した。

本指針の編集に関われ多大な尽力をいただいた皆様に心から感謝を申し上げ、本指針の普及により慢性腎臓病の発症・進展予防、健康づくりのエビデンスが構築されるとともに、本指針の発信によりヘルスケアサービスが適正に社会実装されることを期待する。

「慢性腎臓病の発症・進展に関するヘルスケアサービスやデジタル技術介入に関する指針」指針作成チーム

(順不同)

日本医療開発機構; ヘルスケア社会実装基盤整備事業

「慢性腎臓病の発症・進展に関するヘルスケアサービスやデジタル技術介入の提言に資するエビデンスの構築」研究班

研究代表者; 大阪大学 猪阪善隆  
研究分担者; 川崎医科大学 柏原直樹  
東京大学 南学正臣  
埼玉医科大学 岡田浩一  
九州大学 中島直樹  
東京大学 脇嘉代  
大阪大学 山本陵平  
大阪大学 坂口悠介  
川崎医科大学 神田英一郎

1. (ヘルスケアサービスやデジタルアプリによる)食事療法

- リーダー 新潟大学 細島康宏
- パネル委員(\*)およびシステムティックレビュー委員

① 食塩摂取

聖路加国際病院 長浜 正彦\*  
聖路加国際病院 渡邊 公雄  
聖路加国際病院 伊藤 雄伍  
聖路加国際病院 藤丸 拓也

② カリウム摂取

帝京大学 柴田 茂\*  
帝京大学 河原崎 宏雄  
帝京大学 山崎 修  
帝京大学 内田 大介

③ たんぱく質摂取

東京女子医科大学 花房 規男\*  
東京医科大学 長井 美穂  
聖路加国際病院 瀧 史香  
東京女子医科大学 川口 祐輝

④ 野菜や果物摂取

滋賀医科大学 杉本 俊郎\*

大阪大学 土井 洋平

帝京大学 芦村 龍一

⑤ 栄養管理

滋賀県立大学 桑原 頌治\*

新潟大学 蒲澤 秀門

立川総合病院 飯田倫理

2. (ヘルスケアサービスやデジタルアプリによる)運動療法

- リーダー 東京女子医科大学 星野 純一
- パネル委員(\*)およびシステムティックレビュー委員

兵庫県立西宮病院 藤井 直彦\*

宇治武田病院 戸田 晋\*

横浜総合病院 谷澤 雅彦\*

東京女子医科大学 眞部 俊

東京女子医科大学 潮 雄介

聖マリアンナ医科大学 野田 竜之介

聖マリアンナ医科大学 町田 慎治

兵庫県立西宮病院 大畑 拓也

大阪大学 岡 香奈子

大阪大学 福田 俊悟

3. (ヘルスケアサービスやデジタルアプリによる)体重コントロール

- リーダー 滋賀医科大学 久米 真司
- パネル委員(\*)およびシステムティックレビュー委員

岡山大学 中司 敦子\*

岡山大学 藤澤 諭

岡山大学 大西 康博

4. (ヘルスケアサービスやデジタルアプリによる)血圧コントロール

- リーダー 大阪大学 坂口悠介
- パネル委員(\*)およびシステムティックレビュー委員

旭川医科大学 中川 直樹\*

琉球大学 古波蔵 健太郎\*

旭川医科大学 松木 孝樹

旭川医科大学 佐久間 寛史

琉球大学 座間味 亮

東京慈恵会医科大学 春原 浩太郎

大阪大学 河岡 孝征

5. (ヘルスケアサービスやデジタルアプリによる)ライフスタイル改善

- リーダー 大阪大学 山本 陵平
- システムティックレビュー委員
  - 兵庫医科大学 長澤 康行
  - 愛知医科大学 山口 真
  - 大阪大学 李 琴燕
  - 大阪大学 新澤 真紀

略語一覧

略語	英語表記	日本語
AIS	Athens Insomnia Scale	
BMI	body mass index	
CBT-I	cognitive behavioral therapy for insomnia	認知行動療法
dCBT-I	Digital CBT-I	
Cr	creatinine	クレアチニン
CVD	cardio-vascular disease	心血管病
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension	高血圧を防ぐ食事
DKD	diabetic kidney disease	糖尿病関連腎臓病
DHIs	digital health intervention	
ESH	European Society of Hypertension	
ESKD	end-stage kidney disease	末期腎不全
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
eGFR	estimated GFR	推定糸球体濾過量
HQ	healthcare question	
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction	
HR	hazard ratio	
ICT	information and communication technology	
IoT	internet of things	
IT	information technology	
ITT	intention-to-treat	
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes	
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative	
LPD	low-protein diet	低たんぱく質食
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	
m-AHEI	modified alternative healthy eating index	
MR	Mendelian randomization	
PAF	population attributable fraction	人口寄与割合
PEW	protein-energy wasting	
PICO	Patient, Intervention, Comparison, Outcome	
PLADO	plant-dominant low protein diet	
PSQI	Pittsburg Sleep Quality Index	
QOL	quality of life	
RA	renin-angiotensin	レニン-アンギオテンシン
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験



SGLT2	sodium-glucose cotransporter-2	
SR	systematic review	
SMD	standardized mean difference	標準化平均値差
SMS	short message service	
SNS	social network service	
UPCR	urine protein creatinine ratio	蛋白尿
UACR	urine albumin creatinine ratio	アルブミン尿
VLPD	very low-protein diet	超低たんぱく質食
WHO	World Health Organization	世界保健機構
WMD	weighted mean difference	加重平均差

## 第1章 慢性腎臓病について

### 1) 慢性腎臓病の定義

慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）とは、病院や健康診断などで行われる尿や血液、腹部超音波やCTなどの検査で腎臓に異常を認め、その異常が少なくとも3か月以上、慢性的に持続して認められることで診断される病気です。

慢性腎臓病（CKD）の定義は以下の通りです。

- ① 尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか。特に蛋白尿の存在が重要。
- ② 糸球体濾過量（glomerular filtration rate：GFR） $<60$  mL/分/1.73 m<sup>2</sup>
- ①、②のいずれか、または両方が3か月以上持続する。

腎臓の働きは、一般的にはクレアチニンという血液中のたんぱく質の濃度で調べます。そして血液のクレアチニン濃度と年齢、性別を用いて推算GFR（eGFR）を計算して、腎臓の働きを評価します。血液のクレアチニンの濃度が高いほど、またeGFRが低いほど、腎臓の働きが低いと診断されます。健康な人であればeGFRはおよそ100 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>ですので、eGFRが60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>の場合は、腎臓の働きは健康な人のおよそ60%に低下していると考えられます。

CKDの患者さんは、透析や腎移植が必要になる末期腎不全に至るリスクが高く、さらに心筋梗塞や脳卒中などの心臓や血管の病気、死亡のリスクが高いことがわかっています。そしてこれらのリスクは、腎臓の働きが低いほど、また蛋白尿が多いほど高くなるため、この2つの項目からCKDの重症度が判断できます（表1）。この重症度分類は、eGFRの数値と蛋白尿の値で分けられていて、枠の色が緑、黄色、オレンジ、赤になるほど重症であることを示しています。

表1. CKDの重症度分類

		たんぱく尿区分	A1	A2	A3
		たんぱく尿定性	(-)	(±)	(+) 以上
		尿たんぱく/Cr比 (g/gCr)	0.15 未満	0.15 ~ 0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分 /1.73 m <sup>2</sup> )	G1	≥ 90			
	G2	60 ~ 89			
	G3a	45 ~ 59			
	G3b	30 ~ 44			
	G4	15 ~ 29			
	G5	< 15			

（日本腎臓学会編. 患者さんご家族のためのCKD療養ガイド2018. p20）

eGFR<10 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>の末期腎不全に至ると透析や腎移植が必要になります。  
 eGFR<10 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>は身体障害3級、eGFR 10~20 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>は身体障害4級に相当しますが、多くのCKD患者は、健常者とかわらずに働けることも少なくありません。CKDは、糖尿病や高血圧、糸球体腎炎や遺伝などのさまざまな原因で起こります(表2)。

表2 慢性腎臓病の主な疾患・病態

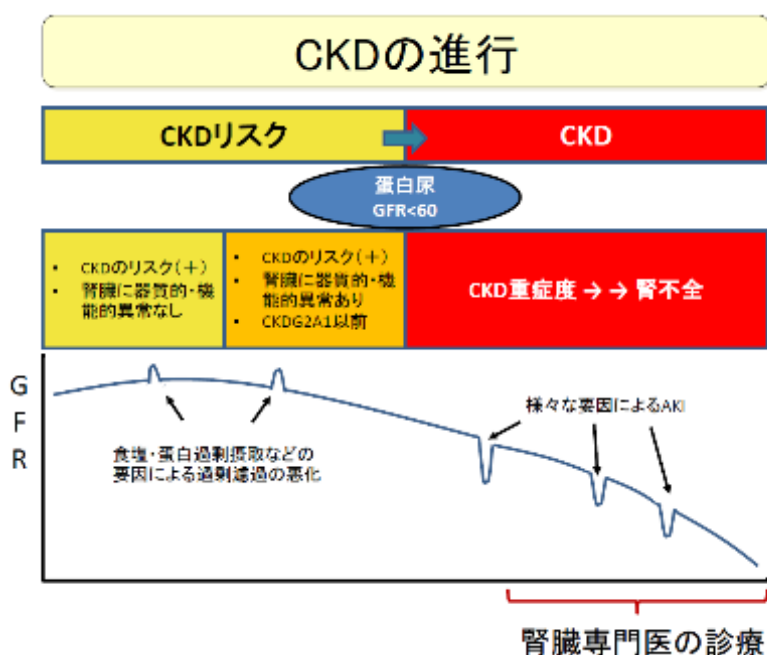
主な疾患・病態	概要
糖尿病関連腎臓病	糖尿病関連腎臓病は、糖尿病を発症してすぐに生じるわけではなく、高血糖の状態が長く続いた場合に腎臓が傷んでしまうことで発症します。2023年末の時点で透析患者の原因疾患のうち糖尿病関連腎臓病が最も多い状況であり、国をあげて重症化予防に取り組んでいます。糖尿病関連腎臓病では病期に応じた治療が行われ、血糖値だけでなく、血圧や脂質のコントロールなど、さまざまな側面から治療していくことが大切です。
腎硬化症	高血圧が長い期間続くことで腎臓の中の血管が固く、細くなり、腎機能が低下する病気です。検尿では異常がないことも多く、たまたま受けた血液検査で血清クレアチニンの高値でみつかることが多いです。腎機能は比較的ゆっくり低下することが一般的ですが、血圧が下がり過ぎたり、脱水、腎臓の血流を悪くするお薬(鎮痛薬など)の影響を受けたりして、腎機能が急に低下することがあるため、注意が必要です。
慢性糸球体腎炎	何も症状がないのに、尿の検査で蛋白尿や血尿がみられる病気でもっとも多いのが慢性腎炎です。その中でもっとも多いのがIgA腎症です。IgA腎症は、早期に診断して治療すれば完全に治る可能性もありますが、診断や治療が遅れると腎臓の機能が悪くなり、透析療法が必要になることもあるため、無症状でも放置しないことが重要です。
多発性嚢胞腎	多発性嚢胞腎(PKD)は両方の腎臓に数多くの液体が溜まった袋(嚢胞)ができ、はじめは小さな嚢胞ですが、年をとるにつれて徐々に増大する遺伝性の病気です。嚢胞の増大とともに腎臓の機能が低下し、60歳までに約半数の患者さんが末期腎不全のために透析が必要になります。腎臓以外に肝臓などにも嚢胞ができます。さらに高血圧など多くの症状が起こります。脳動脈瘤を合併することがあり、PKD患者さんの血縁関係には、しばしば腎不全や脳卒中の人がいます。進行を抑えるお薬であるトルバプタン®が使用できます。

日本には約 2,000 万人の CKD 患者がいると推計されており、これは成人の約 5 人に 1 人にあたる数です。また、人工透析を受けている患者数は約 34 万人あまりになります。

## 2) 慢性腎臓病の経過

CKD は初期には自覚症状がほとんどありません。それが CKD の怖いところで、患者を増加させている原因でもあります。CKD は早期では治療で回復しますが、腎臓は一度あるレベルまで悪くなってしまうと、自然に治ることはありません。放置すると、どんどん進行して、透析療法や腎臓移植を行わなければならなくなる可能性があります(図 1)。

図 1 慢性腎臓病(CKD)の経過



(日本腎臓病協会：案内用スライド療養士 PDF 版

<https://j-ka.or.jp/educator/img/edu-slide190612.pdf> より抜粋)

## 3) 主な慢性腎臓病 (CKD) の治療 (透析・腎移植も含む)

CKD の治療においては、早期診断、早期治療を行うことが重要です。医療機関未受診の場合は、まず受診することが重要です。食生活習慣を見直すことで CKD の進行を遅らせることも可能です。薬物療法は CKD の原疾患により異なりますが、進行を遅らせる薬もあり、適切な治療により、日常生活動作や生活の質の維持が期待でき、医師や保健師、薬剤師、管理栄養士、産業医の指示のもとに対応を工夫することが望ましいといえます。また、本指針に示したように生活習慣を改善することで CKD の発症予防に努めることも重要です。

一般に、CKD ステージ G4 (eGFR が 30 mL/分/m<sup>2</sup>未満) になったら、透析や腎移植のための準備をはじめます。なぜなら余裕をもって準備することで CKD に伴うさまざまな合併症に対応ができ、さらに腎機能の低下するスピードがゆるやかになることで、実際に透析や腎移植を開始するタイミングを先に延ばせる可能性があるからです。また、3つ

の治療方法（血液透析、腹膜透析、腎移植）について十分な説明を受けることができ、自分にあった治療法を選択できるだけでなく、その治療法に応じた適切な準備期間（治療法によって長短があります）を確保することもできます。

### HQ1-1-1: 適切な栄養管理を管理栄養士（を含むチーム医療）のもとで行うことは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（を含むチーム医療）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 healthcare question (HQ)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 systematic review (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、randomized controlled trial (RCT, ランダム化比較試験)（層別クラスター RCT を含む）が 7 編<sup>1-7</sup>、観察研究が 6 編<sup>8-13</sup> 抽出された。透析導入をアウトカムとした 13 研究<sup>1-13</sup> 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<sup>1-6,8,10-13</sup> 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<sup>1-13</sup>。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 のうち、わが国で行われた FROM-J 研究では、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(Cr)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ている<sup>7</sup>。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る<sup>3</sup>。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。

一方、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る<sup>8-10,12</sup>。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<sup>8</sup>。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もある<sup>13</sup>。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

1. 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 2018. 東京医学社, 2018
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

## 引用文献

1. Beetham KS, Krishnasamy R, Stanton T, Sacre JW, Douglas B, Isbel NM, et al. Effect of a 3-Year Lifestyle Intervention in Patients with Chronic Kidney Disease: A Randomized Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33(2):431-41.
2. Fogelfeld L, Hart P, Miernik J, Ko J, Calvin D, Tahsin B, et al. Combined diabetes-renal multifactorial intervention in patients with advanced diabetic nephropathy: Proof-of-concept. *J Diabetes Complications.* 2017;31(3):624-30.
3. Hamidianshirazi M, Shafiee M, Ekramzadeh M, Torabi Jahromi M, and Nikaein F. 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):1877-87.
4. Ishani A, Christopher J, Palmer D, Otterness S, Clothier B, Nugent S, et al. Telehealth by an Interprofessional Team in Patients With CKD: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(1):41-9.
5. Jiamjariyapon T, Ingsathit A, Pongpirul K, Vipattawat K, Kanchanakorn S, Saetie A, 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.
6. Kelly JT, Conley M, Hoffmann T, Craig JC, Tong A, Reidlinger DP, et al. A Coaching Program to Improve Dietary Intake of Patients with CKD: ENTICE-CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(3):330-40.
7. Yamagata K, Makino H, Iseki K, Ito S, Kimura K, Kusano E, et al. Effect of Behavior Modification on Outcome in Early- to Moderate-Stage Chronic Kidney Disease: A Cluster-Randomized Trial. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151422.
8. Bayliss EA, Bhardwaja B, Ross C, Beck A, and Lanese DM. Multidisciplinary team care may slow the rate of decline in renal function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(4):704-10.
9. de Waal D, Heaslip E, and Callas P. Medical Nutrition Therapy for Chronic Kidney Disease Improves Biomarkers and Slows Time to Dialysis. *J Ren Nutr.* 2016;26(1):1-9.

10. Ino J, Kasama E, Kodama M, Sato K, Eizumi H, Kawashima Y, et al. Multidisciplinary Team Care Delays the Initiation of Renal Replacement Therapy in Diabetes: A Five-year Prospective, Single-center Study. *Intern Med.* 2021;60(13):2017-26.
11. Kaiser P, Pipitone O, Franklin A, Jackson DR, Moore EA, Dubuque CR, et al. A Virtual Multidisciplinary Care Program for Management of Advanced Chronic Kidney Disease: Matched Cohort Study. *J Med Internet Res.* 2020;22(2):e17194.
12. Notaras S, Galea L, Lee P, Mak M, Lambert K, and Makris A. The association between dietetic consultation and time to dialysis for patients attending a pre-dialysis clinic: A retrospective cohort study. *Nephrology (Carlton).* 2020;25(5):390-7.
13. Pérez-Torres A, González García ME, Ossorio-González M, Álvarez García L, Bajo MA, Del Peso G, et al. The Effect of Nutritional Interventions on Long-Term Patient Survival in Advanced Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2021;13(2).

**FRQ1-1-2: 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（を含むチーム医療）のもと行うことはCKD進展を抑制するか?**

ポイント；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、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（を含むチーム医療）の介入によるCKD進展の抑制に関する検証が必要である。

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か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RCTが2編抽出された。

抽出された研究が2編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RCT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<sup>1</sup>。半年間の介入で介入群のeGFR(mL/分/1.73m<sup>2</sup>)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著者らは報告している。またKaiserらの非RCT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<sup>2</sup>。9か月の介入期間と観察期間が設けられ、その中央値は15.7か月間であった。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名(17%)で対照群は5名(8%)、観察期間は介入群で12名(32%)であり対照群は9名(15%)であった。総死亡は介入期間では介入群で1名(3%)であり対照群で8名(13%)、観察期間は介入群で4名(11%)であり対照群で10名(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 編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（を含むチーム医療）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

1. 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.

#### 引用文献

1. Barahimi H, Zolfaghari M, Abolhassani F, Rahimi Foroushani A, Mohammadi A, and Rajae F. E-Learning Model in Chronic Kidney Disease Management: a Controlled Clinical Trial. *Iran J Kidney Dis.* 2017;11(4):280-5.
2. Kaiser P, Pipitone O, Franklin A, Jackson DR, Moore EA, Dubuque CR, et al. A Virtual Multidisciplinary Care Program for Management of Advanced Chronic Kidney Disease: Matched Cohort Study. *J Med Internet Res.* 2020;22(2):e17194.

## HQ1-2-1: 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 発症の抑制効果を示唆する報告は限定的である。  
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;非 CKD 患者を対象とし、食塩摂取による 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 (GFR、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<sup>22-25</sup>を含む観察研究 28 編<sup>10,11,23-47</sup>と RCT1 編<sup>48</sup>の計 29 編の研究を対象としている。CKD 進展の SR と比較して大部分が観察研究の解析である。

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<sup>25,28,32,33,35-38,40-43,45,47</sup>、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<sup>25,33,38,45</sup>。また、「CKD 発症」の定義は「eGFR<60 mL/分/1.73m<sup>2</sup>」ではあるものが多いが、報告によって異なるものもあった。さらに純粋に食塩摂取のみの効果を評価したものは限定的であり、いわゆる DASH 食などの効果を評価しているものが大半であった<sup>28,32,35,36,38,45</sup>。DASH 食などの効果を見らる中で、さらに食塩摂取に関して評価しているものも存在したが<sup>32,35,38</sup>、DASH 食遵守では 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報告もあった<sup>32,35</sup>。加えて、食塩摂取に加えてカリウム摂取も評価した報告では、食塩摂取制限だけによる効果と食塩摂取制限に加えてカリウム摂取励行を行うことで効果が異なることを示したのものもある<sup>37,42</sup>。

腎機能 (GFR:GFR、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<sup>10,11,23,24,26,29,31,34,39</sup>、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<sup>24,29,39</sup>。

アルブミン尿 (蛋白尿) の評価をしたものは RCT の 1 編<sup>48</sup>を含めて 9 編あるが<sup>22,26,27,29,30,44,46,48</sup>、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ている<sup>27,44,48</sup>。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<sup>48</sup>。

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とんどないと言える。加えて、食塩摂取制限のみでなくカリウム摂取励行を含めた包括的な DASH 食などの食事管理が現在の主流であった。

## HQ1-2-2: 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、GFR 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、食塩摂取による 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 (GFR、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<sup>1-11</sup>と RCT8 編<sup>12-19</sup>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<sup>6,13,14,16</sup>、アルブミン尿のみが 3 編<sup>7,12,17</sup>、尿蛋白とアルブミン尿が 3 編<sup>15,18,19</sup>）、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<sup>20</sup>。

腎機能（GFR、Cr など）に関して評価した RCT は 6 編あり<sup>15-19,21</sup>、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<sup>1-5,8-11</sup>、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（GFR 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。過度な食塩摂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。

### FRQ1-2-3: 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?

ポイント：今後、個々の患者においてアプリなどから推定される食塩摂取量をと実際の摂取量の相関を検証するとともに、個々の患者が適切な食塩摂取量をコントロールできるか、アプリなどを用いた適切な食塩摂取が CKD の発症・進展を抑制することができるかを長期間にわたって検証する必要がある。

SR は①該当する文献検索、②前段の HQ「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 HQ 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 HQ に該当する文献が得られなかった。

以上より現時点で本 HQ に対して疫学的な回答は困難な状態と判断する。

現在、アプリなどを用いて、食塩摂取量を評価することが可能となっているが、その方法は様々である。これらの多くは摂取した食品は摂取量からの推定であり、実際の摂取量、例えば蓄尿データから推定される食塩摂取量との相関は、個々の患者によって異なると考えられる。今後はアプリなどを利用することによって、個々の患者が適切な食塩摂取量をコントロールできるかということを検証するとともに、アプリ

などを用いた適切な食塩摂取がCKDの発症・進展を抑制することができるかを長期間にわたって検証する必要がある。

#### 引用文献

1. Mazarova A, Molnar AO, Akbari A, Sood MM, Hiremath S, Burns KD, 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):123.
2. Kanauchi N, Ookawara S, Ito K, Mogi S, Yoshida I, Kakei M, 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):1120-6.
3. Fan L, Tighiouart H, Levey AS, Beck GJ, and Sarnak MJ. Urinary sodium excretion and kidney failure in nondiabetic chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014;86(3):582-8.
4. Vegter S, Perna A, Postma MJ, Navis G, Remuzzi G, and Ruggenenti P. Sodium intake, ACE inhibition, and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(1):165-73.
5. Lambers Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH, Navis GJ, Lewis JB, Ritz E, et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int.* 2012;82(3):330-7.
6. Weir MR, Townsend RR, Fink JC, Teal V, Sozio SM, Anderson CA, 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.
7. Martinez MG, Dos Santos Silva V, do Valle AP, de Oliveira RC, Banin VB, Hokama NK, 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):62-7.
8. McQuarrie EP, Traynor JP, Taylor AH, Freel EM, Fox JG, Jardine AG, et al. Association between urinary sodium, creatinine, albumin, and long-term survival in chronic kidney disease. *Hypertension.* 2014;64(1):111-7.
9. He J, Mills KT, Appel LJ, Yang W, Chen J, Lee BT, et al. Urinary Sodium and Potassium Excretion and CKD Progression. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(4):1202-12.
10. Smyth A, Dunkler D, Gao P, Teo KK, Yusuf S, O'Donnell MJ, et al. The relationship between estimated sodium and potassium excretion and subsequent renal outcomes. *Kidney Int.* 2014;86(6):1205-12.

11. Zhang YM, Zheng J, Gaunt TR, and Zhang H. Mendelian Randomization Analysis Reveals a Causal Effect of Urinary Sodium/Urinary Creatinine Ratio on Kidney Function in Europeans. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:662.
12. Hwang JH, Chin HJ, Kim S, Kim DK, Kim S, Park JH, 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. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(12):2059-69.
13. Vogt L, Waanders F, Boomsma F, de Zeeuw D, and Navis G. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(5):999-1007.
14. Slagman MC, Waanders F, Hemmelder MH, Woittiez AJ, Janssen WM, Lambers Heerspink HJ, 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.* 2011;343:d4366.
15. McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, Isbel NM, Stowasser M, Johnson DW, et al. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(12):2096-103.
16. Meuleman Y, Hoekstra T, Dekker FW, Navis G, Vogt L, van der Boog PJM, et al. Sodium Restriction in Patients With CKD: A Randomized Controlled Trial of Self-management Support. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(5):576-86.
17. Saran R, Padilla RL, Gillespie BW, Heung M, Hummel SL, Derebail VK, et al. A Randomized Crossover Trial of Dietary Sodium Restriction in Stage 3-4 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(3):399-407.
18. Keyzer CA, van Breda GF, Vervloet MG, de Jong MA, Laverman GD, Hemmelder MH, et al. Effects of Vitamin D Receptor Activation and Dietary Sodium Restriction on Residual Albuminuria in CKD: The ViRTUE-CKD Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(4):1296-305.
19. Kwakernaak AJ, Krikken JA, Binnenmars SH, Visser FW, Hemmelder MH, Woittiez AJ, 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):385-95.
20. McMahon EJ, Campbell KL, Bauer JD, Mudge DW, and Kelly JT. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;6(6):Cd010070.
21. de Brito-Ashurst I, Perry L, Sanders TA, Thomas JE, Dobbie H, Varaganam M, et al. The role of salt intake and salt sensitivity in the management of hypertension in South Asian people with chronic kidney disease: a randomised controlled trial. *Heart.* 2013;99(17):1256-60.

22. Horikawa C, Yoshimura Y, Kamada C, Tanaka S, Tanaka S, Hanyu O, et al. Dietary sodium intake and incidence of diabetes complications in Japanese patients with type 2 diabetes: analysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3635-43.
23. Tabara Y, Takahashi Y, Setoh K, Kawaguchi T, Kosugi S, Nakayama T, 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.
24. Hattori H, Hirata A, Kubo S, Nishida Y, Nozawa M, Kawamura K, 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).
25. Sugiura T, Takase H, Ohte N, and Dohi Y. Dietary Salt Intake is a Significant Determinant of Impaired Kidney Function in the General Population. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(4):1245-54.
26. Lin J, Fung TT, Hu FB, and Curhan GC. Association of dietary patterns with albuminuria and kidney function decline in older white women: a subgroup analysis from the Nurses' Health Study. *Am J Kidney Dis.* 2011;57(2):245-54.
27. Forman JP, Scheven L, de Jong PE, Bakker SJ, Curhan GC, and Gansevoort RT. Association between sodium intake and change in uric acid, urine albumin excretion, and the risk of developing hypertension. *Circulation.* 2012;125(25):3108-16.
28. Crews DC, Kuczmarski MF, Miller ER, 3rd, Zonderman AB, Evans MK, and Powe NR. Dietary habits, poverty, and chronic kidney disease in an urban population. *J Ren Nutr.* 2015;25(2):103-10.
29. Lin J, Hu FB, and Curhan GC. Associations of diet with albuminuria and kidney function decline. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(5):836-43.
30. Chang A, Van Horn L, Jacobs DR, Jr., Liu K, Muntner P, Newsome B, et al. Lifestyle-related factors, obesity, and incident microalbuminuria: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(2):267-75.
31. Khaledifar A, Gharipour M, Bahonar A, Sarrafzadegan N, and Khosravi A. Association between dietary salt intake and reservation of renal function in patients with mild hypertension. *ARYA Atheroscler.* 2015;11(Suppl 1):69-73.
32. Rebholz CM, Anderson CA, Grams ME, Bazzano LA, Crews DC, Chang AR, 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):e003192.

33. Farhadnejad H, Asghari G, Mirmiran P, Yuzbashian E, and Azizi F. Micronutrient Intakes and Incidence of Chronic Kidney Disease in Adults: Tehran Lipid and Glucose Study. *Nutrients*. 2016;8(4):217.
34. Dunkler D, Kohl M, Teo KK, Heinze G, Dehghan M, Clase CM, et al. Dietary risk factors for incidence or progression of chronic kidney disease in individuals with type 2 diabetes in the European Union. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30 Suppl 4:iv76-85.
35. Rebholz CM, Crews DC, Grams ME, Steffen LM, Levey AS, Miller ER, 3rd, et al. DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) Diet and Risk of Subsequent Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(6):853-61.
36. Liu Y, Kuczmarski MF, Miller ER, 3rd, Nava MB, Zonderman AB, Evans MK, et al. Dietary Habits and Risk of Kidney Function Decline in an Urban Population. *J Ren Nutr*. 2017;27(1):16-25.
37. Mirmiran P, Nazeri P, Bahadoran Z, Khalili-Moghadam S, and 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.
38. Asghari G, Yuzbashian E, Mirmiran P, and Azizi F. The association between Dietary Approaches to Stop Hypertension and incidence of chronic kidney disease in adults: the Tehran Lipid and Glucose Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(suppl\_2):ii224-ii30.
39. Deriaz D, Guessous I, Vollenweider P, Devuyst O, Burnier M, Bochud M, 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):1853-60.
40. Swift SL, Drexler Y, Sotres-Alvarez D, Raij L, Llabre MM, Schneiderman N, 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):133.
41. Kim J, Lee J, Kim KN, Oh KH, Ahn C, Lee J, 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).
42. Kieneker LM, Bakker SJ, de Boer RA, Navis GJ, Gansevoort RT, and 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):888-96.

43. Sharma S, McFann K, Chonchol M, de Boer IH, and 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):526-33.
44. Cirillo M, Cavallo P, Zulli E, Villa R, Veneziano R, Costanzo S, et al. Sodium Intake and Proteinuria/Albuminuria in the Population-Observational, Cross-Sectional Study. *Nutrients*. 2021;13(4).
45. Yuzbashian E, Asghari G, Mirmiran P, Amouzegar-Bahambari P, and 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. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(7):1159-68.
46. Aaron KJ, Campbell RC, Judd SE, Sanders PW, and 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. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(4):1071-8.
47. Olde Engberink RHG, van den Hoek TC, van Noordenne ND, van den Born BH, Peters-Sengers H, and 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):917-26.
48. He FJ, Marciniak M, Visagie E, Markandu ND, Anand V, Dalton RN, 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):482-8.



### HQ1-3-1: 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の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。ただし，同時に個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  $\alpha$  ケト酸を補充した超低たんぱく質食 (very low-protein diet, VLPD) による蛋白尿，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。RCT 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<sup>1-5)</sup>，糖尿病性腎症に限定しなかったものに分けられる<sup>6-12)</sup>。この中で最も有名な研究が 1994 年に公表された MDRD 研究である<sup>8)</sup>。MDRD 研究 A では，585 名の患者 (eGFR 25~55 ml/分/1.73 m<sup>2</sup>) 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) に無作為に割りつけて eGFR の推移を検討した。一方，MDRD 研究 B では 255 名の患者 (eGFR 13~24 ml/分/1.73 m<sup>2</sup>) 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) の 2 群に無作為に割りつけ，eGFR の推移と末期腎不全・死亡のアウトカムについて検討がなされた。その結果，MDRD 研究 A, B とも eGFR については 2 群間に差が見られなかった。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<sup>8)</sup>。その他，LPD (0.6 g/kg/日)，低リン食 (800 mg/日) と通常食 (たんぱく質 >0.8 g/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<sup>7)</sup>，高度たんぱく質制限 (0.55 g/kg/日) と通常たんぱく質制限 (0.8 g/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<sup>10)</sup>，ケト酸・必須アミノ酸を補充した VLPD (0.60 g/kgIBW/日) と標準的な LPD (0.83 g/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<sup>12)</sup> 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/日) との比較で，LPD では eGFR の低下率が抑制されたとする報告<sup>6)</sup>，非糖尿病性腎症の患者を対象とした検討で LPD 0.6 g/kg/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/日) と比較して eGFR 低下速度が抑制されたとする報告がある<sup>9)</sup>。さらに，eGFR <30 ml/分/1.73 m<sup>2</sup>，尿蛋白 <1 g/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と 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% CI 0.05- 0.20)した。特に eGFR<15ml/分/1.73m<sup>2</sup> 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<sup>11)</sup>。さらに、70 歳以上の糖尿病を持たない腎不全患者(eGFR 5~7ml/分)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 か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<sup>13)</sup>。

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<sup>1-3)</sup>LPD により腎機能の低下の進展が抑制される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<sup>4,5)</sup>。

こうした RCT のメタ解析が<sup>14-34)</sup>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 名(うち RCT 13 件、計 1,919 名)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 eGFR 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<sup>16)</sup>。さらに、2006 年<sup>18)</sup>、2009 年<sup>21)</sup>に公表されたメタ解析では、それぞれ 8、10 の RCT 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/日の群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 か月以上の観察期間を設けた 17 の RCT 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、eGFR 値、死亡には差がみられなかったとしている<sup>31)</sup>。

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<sup>19, 20, 22, 26, 29, 30)</sup>。RCT 13 試験を組み入れた研究では試験終了時の eGFR が 5.82ml/分/1.73m<sup>2</sup> だけ高いとした報告<sup>22)</sup>、RCT 20 試験を組み入れた研究で尿中アルブミン (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<sup>29)</sup>、さらに 29 の RCT 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/日)とする報告<sup>30)</sup>などがある。一方で、腎機能については 1 型、2 型糖尿病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<sup>19)</sup>、RCT 8 報を含めた検討で、eGFR の変化は有意ではなかった(0.50mL/分 1.73m<sup>2</sup>)とする報告、さらに、eGFR (MD1.59 ml/分/1.73m<sup>2</sup> )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<sup>26)</sup>。

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<sup>25)</sup>、アルブミンの減少はみられなかった<sup>27)</sup>ものの、BMI が減少した<sup>27, 30)</sup>とする報告がある。特に、長期間(12 か月以上)、高齢者(60 歳以上)において BMI の低下が大きかった<sup>30)</sup>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(LPD 群 21.9±4.6, VLPD 群 22.0±4.7 kcal/kg/日)<sup>35)</sup>。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/日)、LPD (0.58 g/kg/日)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/日、0.8 g/kg/日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 について画一的に指導すべきではなく、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 1. Brouhard BH, and LaGrone L. Effect of dietary protein restriction on functional renal reserve in diabetic nephropathy. *Am J Med.* 1990;89(4):427-31.
2. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P, and Jacobson HR. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1991;324(2):78-84.
3. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, and Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2002;62(1):220-8.
4. Pijls LT, de Vries H, van Eijk JT, and Donker AJ. Protein restriction, glomerular filtration rate and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56(12):1200-7.
5. Koya D, Haneda M, Inomata S, Suzuki Y, Suzuki D, Makino H, *et al.* Long-term effect of modification of dietary protein intake on the progression of diabetic nephropathy: a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2009;52(10):2037-45.
6. Ihle BU, Becker GJ, Whitworth JA, Charlwood RA, and Kincaid-Smith PS. The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med.* 1989;321(26):1773-7.
7. Williams PS, Stevens ME, Fass G, Irons L, and Bone JM. 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.* 1991;81(294):837-55.
8. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, *et al.* The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330(13):877-84.
9. Meloni C, Tatangelo P, Cipriani S, Rossi V, Suraci C, Tozzo C, *et al.* Adequate protein dietary restriction in diabetic and nondiabetic patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr.* 2004;14(4):208-13.
10. Cianciaruso B, Pota A, Bellizzi V, Di Giuseppe D, Di Micco L, Minutolo R, *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.* 2009;54(6):1052-61.

11. Garneata L, Stancu A, Dragomir D, Stefan G, and Mircescu G. Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(7):2164-76.
12. Bellizzi V, Signoriello S, Minutolo R, Di Iorio B, Nazzaro P, Garofalo C, 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*. 2022;115(5):1404-17.
13. Brunori G, Viola BF, Parrinello G, De Biase V, Como G, Franco V, 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*. 2007;49(5):569-80.
14. Fouque D, Laville M, Boissel JP, Chifflet R, Labeeuw M, and Zech PY. Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: meta-analysis. *Bmj*. 1992;304(6821):216-20.
15. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, and Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1996;124(7):627-32.
16. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, and Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(6):954-61.
17. Fouque D, Wang P, Laville M, and Boissel JP. Low protein diets delay end-stage renal disease in non-diabetic adults with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(12):1986-92.
18. Fouque D, Laville M, and Boissel JP. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):Cd001892.
19. Robertson L, Waugh N, and Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(4):Cd002181.
20. Pan Y, Guo LL, and Jin HM. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(3):660-6.
21. Fouque D, and Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(3):Cd001892.
22. Nezu U, Kamiyama H, Kondo Y, Sakuma M, Morimoto T, and Ueda S. Effect of low-protein diet on kidney function in diabetic nephropathy: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2013;3(5).
23. Rughooputh MS, Zeng R, and Yao Y. 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*. 2015;10(12):e0145505.

24. Jiang Z, Zhang X, Yang L, Li Z, and Qin W. Effect of restricted protein diet supplemented with keto analogues in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(3):409-18.
25. Rhee CM, Ahmadi SF, Kovesdy CP, and Kalantar-Zadeh K. Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(2):235-45.
26. Zhu HG, Jiang ZS, Gong PY, Zhang DM, Zou ZW, Qian Z, et al. Efficacy of low-protein diet for diabetic nephropathy: a systematic review of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):141.
27. Yan B, Su X, Xu B, Qiao X, and Wang L. Effect of diet protein restriction on progression of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(11):e0206134.
28. Hahn D, Hodson EM, and Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):Cd001892.
29. Li XF, Xu J, Liu LJ, Wang F, He SL, Su Y, et al. Efficacy of low-protein diet in diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):82.
30. Yue H, Zhou P, Xu Z, Liu L, Zong A, Qiu B, 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*. 2020;39(9):2675-85.
31. Hahn D, Hodson EM, and Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10(10):Cd001892.
32. Chewcharat A, Takkavatakarn K, Wongrattanagorn S, Panrong K, Kittiskulnam P, Eiam-Ong S, 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*. 2020;30(3):189-99.
33. Sohoulı MH, Mirmiran P, Seraj SS, Kutbi E, Alkahmous HAM, Almuqayyid F, 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*. 2022;191:110068.

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.* 2022;26(5):879-88.
35. Menon V, Kopple JD, Wang X, Beck GJ, Collins AJ, Kusek JW, 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.* 2009;53(2):208-17.

### FRQ1-3-2: 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?

ポイント;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や栄養摂取量の精度向上につながる可能性がある。今後、アプリ等を利用したCKD患者における低たんぱく質食の有効性について検証する必要がある。

解説;今回の検索では、CKD患者における低たんぱく質食の有効性についてIT技術を応用し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(患者が直接操作するもの)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(short message service)やSNS(social network service)、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・拡張現実が挙げられる。一方バックエンド(患者が直接目に見えない部分)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によるリマインドメッセージの送付が、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<sup>1)</sup>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か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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>、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<sup>4)</sup>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<sup>5)</sup>、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<sup>6)</sup>、さらには、自己効力感、QOLの改善も認めたとする報告<sup>7)</sup>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により、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<sup>8)</sup>。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(m-AHEI)の向上が認められたとする報告<sup>9)</sup>がある。

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<sup>10)</sup>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により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<sup>11)</sup>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<sup>12)</sup>。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<sup>13)</sup>。

このようにIT技術を応用することにより、患者の治療アドヒアランスの向上につながる可能性が示されており、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, and Shiyab WY. 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.* 2017;98:65-75.
2. Roddy MK, Mayberry LS, Nair D, and Cavanaugh KL. Exploring mHealth potential to improve kidney function: secondary analysis of a randomized trial of diabetes self-care in diverse adults. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):280.
3. Dawson J, Campbell KL, Craig JC, Tong A, Teixeira-Pinto A, Brown MA, et al. A Text Messaging Intervention for Dietary Behaviors for People Receiving Maintenance Hemodialysis: A Feasibility Study of KIDNEYTEXT. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(1):85-95.e1.

4. Arad M, Goli R, Parizad N, Vahabzadeh D, and Baghaei R. Do the patient education program and nurse-led telephone follow-up improve treatment adherence in hemodialysis patients? A randomized controlled trial. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):119.
5. Dorsch MP, Cornellier ML, Poggi AD, Bilgen F, Chen P, Wu C, 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.* 2020;8(8):e16696.
6. Torabikhah M, Farsi Z, and Sajadi SA. 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.* 2023;24(1):194.
7. Pack S, and Lee J. Randomised controlled trial of a smartphone application-based dietary self-management program on haemodialysis patients. *J Clin Nurs.* 2021;30(5-6):840-8.
8. Evans S, Ashmore C, Daly A, Dhadwar P, Syed A, Lecocq O, et al. Efficacy of a New Low-Protein Multimedia Diet App for PKU. *Nutrients.* 2022;14(11).
9. Zenun Franco R, Fallaize R, Weech M, Hwang F, and Lovegrove JA. 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.* 2022;24(4):e29088.
10. Blanchard CM, Chin MK, Gilhooly CH, Barger K, Matuszek G, Miki AJ, et al. Evaluation of PIQNIQ, a Novel Mobile Application for Capturing Dietary Intake. *J Nutr.* 2021;151(5):1347-56.
11. Schenk JM, Boynton A, Kulik P, Zyuzin A, Neuhouser ML, and Kristal AR. The Use of Three-Dimensional Images and Food Descriptions from a Smartphone Device Is Feasible and Accurate for Dietary Assessment. *Nutrients.* 2024;16(6).
12. Zhang L, Misir A, Boshuizen H, and Ocké M. A Systematic Review and Meta-Analysis of Validation Studies Performed on Dietary Record Apps. *Adv Nutr.* 2021;12(6):2321-32.
13. Rollo ME, Bucher T, Smith SP, and Collins CE. ServAR: An augmented reality tool to guide the serving of food. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2017;14(1):65.



## HQ1-4-1: 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

解説；カリウム摂取/制限と CKD 発症・進展に関して 2023 年 10 月末までの論文を検索した結果、684 報の RCT が抽出された。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<sup>1-12</sup>。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。

ほとん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%塩化カリウム含有) と通常食塩の影響を評価している<sup>1</sup>。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 Cr 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)<sup>6</sup>、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 Cr 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。ただし、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, et al. Salt substitution and salt-supply restriction for lowering blood pressure in elderly care facilities: a cluster-randomized trial. *Nat Med*. 2023;29(4):973-81.
2. Granchi D, Caudarella R, Ripamonti C, Spinnato P, Bazzocchi A, Massa A, et al. 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, et al. Randomized, Controlled Trial of the Effect of Dietary Potassium Restriction on Nerve Function in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(10):1569-77.
4. Vongpatanasin W, Peri-Okonny P, Velasco A, Arbique D, Wang Z, Ravikumar P, et al. 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):849-53.
5. Zerwekh JE, Odvina CV, Wuermser LA, and Pak CY. Reduction of renal stone risk by potassium-magnesium citrate during 5 weeks of bed rest. *J Urol*. 2007;177(6):2179-84.
6. Jaipakdee S, Prasongwatana V, Premgamone A, Reungjui S, Tosukhowong P, Tungsanga K, et al. The effects of potassium and magnesium supplementations on urinary risk factors of renal stone patients. *J Med Assoc Thai*. 2004;87(3):255-63.
7. Breslau NA, Heller HJ, Reza-Albarrán AA, and Pak CY. Physiological effects of slow release potassium phosphate for absorptive hypercalciuria: a randomized double-blind trial. *J Urol*. 1998;160(3 Pt 1):664-8.
8. Gilleran G, O'Leary M, Bartlett WA, Vinall H, Jones AF, and 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):517-21.
9. Omvik P, and 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. Valdés G, Vio CP, Montero J, and Avendaño R. Potassium supplementation lowers blood pressure and increases urinary kallikrein in essential hypertensives. *J Hum Hypertens*. 1991;5(2):91-6.
11. Barden AE, Vandongen R, Beilin LJ, Margetts B, and Rogers P. Potassium supplementation does not lower blood pressure in normotensive women. *J Hypertens*. 1986;4(3):339-43.
12. Matlou SM, Isles CG, Higgs A, Milne FJ, Murray GD, Schultz E, et al. Potassium supplementation in blacks with mild to moderate essential hypertension. *J Hypertens*. 1986;4(1):61-4.

## FRQ1-4-2: 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?

ポイント;これまでのヘルスケアサービス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。今後、ヘルスケアサービスやデジタルアプリを用いて、カリウム単独の影響を評価する研究が必要である。

解説;カリウム摂取/制限と CKD 発症・進展に関して 2023 年 10 月末までの論文を検索した結果、122 報の文献が抽出された。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、HQ 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、高カリウム食、低カリウム食、高リン食を学習させ、アウトカムとして分別の精度を検証している<sup>1</sup>。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、HQ 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<sup>2</sup>。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。ヘルスケアサービス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, et al. AI-Powered Renal Diet Support: Performance of ChatGPT, Bard AI, and Bing Chat. *Clin Pract*. 2023;13(5):1160-72.
2. Ladino MA, Wiley J, Schulman IH, Sabucedo AJ, Garcia D, Cardona JM, et al. 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):650-4.

## HQ1-5-1: 適切な野菜や果物摂取は CKD 発症を抑制するか?

推奨文；CKD 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、CKD 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、①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ため、食事による酸の負荷が少ない、②食物性のリンであるフィチン酸は、腸管で吸収されづらいためリン負荷が少ない、③食物性繊維が多い、④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カリウムを多く含有している等の点を有し、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が報告されている<sup>1</sup>。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、CKD 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、CKD 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。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解析<sup>4</sup>において、野菜摂取量が多い群と少ない群を比較すると、CKD 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% 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))<sup>2</sup>。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 CKD 発症に関する負の効果が影響した可能性がある。

以上のことから、野菜を中心とした植物性食品の摂取は CKD の発症を抑制することが示された。CKD 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、CKD 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。

### 参考文献

1. National kidney foundation; Plant-based diet and kidney health (<https://www.kidney.org/atoz/content/plant-based>, 2024 年 2 月 25 日検索)
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.

### 引用文献

1. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(3 Suppl 1):S1-s107.

2. Kelly JT, Su G, Zhang L, Qin X, Marshall S, González-Ortiz A, et al. Modifiable Lifestyle Factors for Primary Prevention of CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(1):239-53.

### HQ1-5-2: 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 CKD 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；HQ1-5-1 で解説したように、野菜や果物等の植物性食品は、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）を動物性食品と比較して起こしづらいことが知られている<sup>1</sup>。CKD 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)が推奨されてきた<sup>1</sup>。そこで、今回、野菜や果物等の植物性食品の摂取が CKD 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 CKD 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、GFR の低下を抑制することが示されていた。これらの報告のなかで、より質の高い報告（RCT<sup>2,4</sup>や複数の研究をまとめて解析したメタ解析<sup>5</sup>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、GFR 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解析<sup>5</sup>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、CKD 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。

CKD 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。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、2023 年改定された「エビデンスに基づく 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。

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、CKD においては高カリウム血症の発症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 CKD 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<sup>6</sup>。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秘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<sup>7</sup>。CKD は、糖尿病やレニン-アンジオテンシン

(RA)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ます。

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CKD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、CKD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RA系阻害薬、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、RA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。

#### 参考文献

1. 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.

#### 引用文献

1. Kalantar-Zadeh K, Joshi S, Schlueter R, Cooke J, Brown-Tortorici A, Donnelly M, et al. Plant-Dominant Low-Protein Diet for Conservative Management of Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2020;12(7).
2. Goraya N, Simoni J, Jo CH, and 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;8(3):371-81.
3. Goraya N, Simoni J, Jo CH, and 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;86(5):1031-8.
4. Goraya N, Munoz-Maldonado Y, Simoni J, and 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):438-48.
5. Navaneethan SD, Shao J, Buysse J, and Bushinsky DA. Effects of Treatment of Metabolic Acidosis in CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(7):1011-20. (ハンドサーチで追加)
6. St-Jules DE, and Fouque D. Etiology-based dietary approach for managing hyperkalemia in people with chronic kidney disease. *Nutr Rev*. 2022;80(11):2198-205.

### FRQ1-5-3: 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?

ポイント；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が、CKD の発症・進展抑制を抑制するかについては、さらなる臨床研究が必要である。

上記 HQ に関して文献検索を行ったが、ヘルスケアサービスにより、CKD 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、CKD stage G3-4 の CKD 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、eGFR・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 RCT<sup>1</sup> 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、CKD 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, et al. A Coaching Program to Improve Dietary Intake of Patients with CKD: ENTICE-CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(3):330-40.

## HQ2-1: 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 HQ についての 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 CKD 患者』とし、介入あるいは曝露要因としては『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、eGFR が 60 mL/分/1.73m<sup>2</sup> 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た<sup>1</sup>2005 年以降に一般化したと考えられるために、2005 年以降の 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・曝露要因である運動・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 RCT とコホート研究が混在）、メタ解析は行わず定性的 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曝露要因として新規 CKD 発症（アルブミン尿あるいは eGFR 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 PAF: 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 PAF 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<sup>2</sup>。

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 eGFR 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 1 日以下の群では、身体活動度が週 2-6、毎日の群と比較して試験開始時の eGFR が約 1 ml/分/1.73m<sup>2</sup> 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 eGFR の差が、260 週時点では身体活動度が毎日の群と比較して eGFR の差が約 2.5ml/分/1.73m<sup>2</sup> に広がっており、eGFR の低下が有意に早いことが示唆されている（eGFR スロープの有意差検定ではない）。また、身体活動度と新規微量アルブミン尿出（p=0.0054）および顕性蛋白尿出現（p=0.0021）には逆相関が認められた<sup>3</sup>。

Lin らは 559 名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<sup>4</sup>。

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 eGFR 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、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（曝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・曝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。eGFR 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<sup>5-10</sup>。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<sup>11</sup>。

今回の検索式で得られた研究からは、at risk 集団への運動介入による新規 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。

#### 引用文献

1. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67(6):2089-100.
2. Dunkler D, Kohl M, Teo KK, Heinze G, Dehghan M, Clase CM, et al. Population-Attributable Fractions of Modifiable Lifestyle Factors for CKD and Mortality in Individuals With Type 2 Diabetes: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(1):29-40.
3. Böhm M, Schumacher H, Werner C, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, et al. Association between exercise frequency with renal and cardiovascular outcomes in diabetic and non-diabetic individuals at high cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):12.
4. Lin HC, Peng CH, Chiou JY, and Huang CN. Physical activity is associated with decreased incidence of chronic kidney disease in type 2 diabetes patients: a retrospective cohort study in Taiwan. *Prim Care Diabetes.* 2014;8(4):315-21.
5. Michishita R, Matsuda T, Kawakami S, Tanaka S, Kiyonaga A, Tanaka H, et al. The joint impact of habitual exercise and glycemic control on the incidence of chronic kidney disease (CKD) in middle-aged and older males. *Environ Health Prev Med.* 2017;22(1):76.
6. Kunutsor SK, Isiozor NM, Myers J, Seidu S, Khunti K, and Laukkanen JA. Baseline and usual cardiorespiratory fitness and the risk of chronic kidney disease: A prospective study and meta-analysis of published observational cohort studies. *Geroscience.* 2023;45(3):1761-74.

7. Martinez MG, Dos Santos Silva V, do Valle AP, de Oliveira RC, Banin VB, Hokama NK, 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):62-7.
8. Lee J, Song RJ, Musa Yola I, Shrouf TA, Mitchell GF, Vasani RS, et al. Association of Estimated Cardiorespiratory Fitness in Midlife With Cardiometabolic Outcomes and Mortality. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2131284.
9. Shi K, Zhu Y, Lv J, Sun D, Pei P, Du H, et al. Association of physical activity with risk of chronic kidney disease in China: A population-based cohort study. *J Sport Health Sci*. 2024;13(2):204-11.
10. Kunutsor SK, Jae SY, Kauhanen J, and Laukkanen JA. High Fitness Levels Offset the Increased Risk of Chronic Kidney Disease due to Low Socioeconomic Status: A Prospective Study. *Am J Med*. 2022;135(10):1247-54.e2.
11. Chang A, Van Horn L, Jacobs DR, Jr., Liu K, Muntner P, Newsome B, et al. Lifestyle-related factors, obesity, and incident microalbuminuria: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(2):267-75.

## FRQ2-2: 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?

ポイント；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。対象者やアウトカム指標を検討したうえで、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による介入研究が必要である。

解説；『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 HQ2-1 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 HQ2-1 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<sup>12</sup>。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<sup>13</sup>。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ており、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 FRQ 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（eGFR 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 FRQ への回答が得られると考えられる。

## 引用文献

1. Li WY, Yeh JC, Cheng CC, Huang SH, Yeh HC, Cheng BW, et al. Digital health interventions to promote healthy lifestyle in hemodialysis patients: an interventional pilot study. *Sci Rep*. 2024;14(1):2849.
2. Letton ME, Trần TB, Flower S, Wewege MA, Wang AY, Sandler CX, et al. Digital Physical Activity and Exercise Interventions for People Living with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review of Health Outcomes and Feasibility. *J Med Syst*. 2024;48(1):63.

### HQ2-3 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 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 において SR がされており、『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もとに SR を行った。具体的には、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、日本腎臓リハビリテーション学会のガイドライン作成のデータを流用し、省力化に努めた。

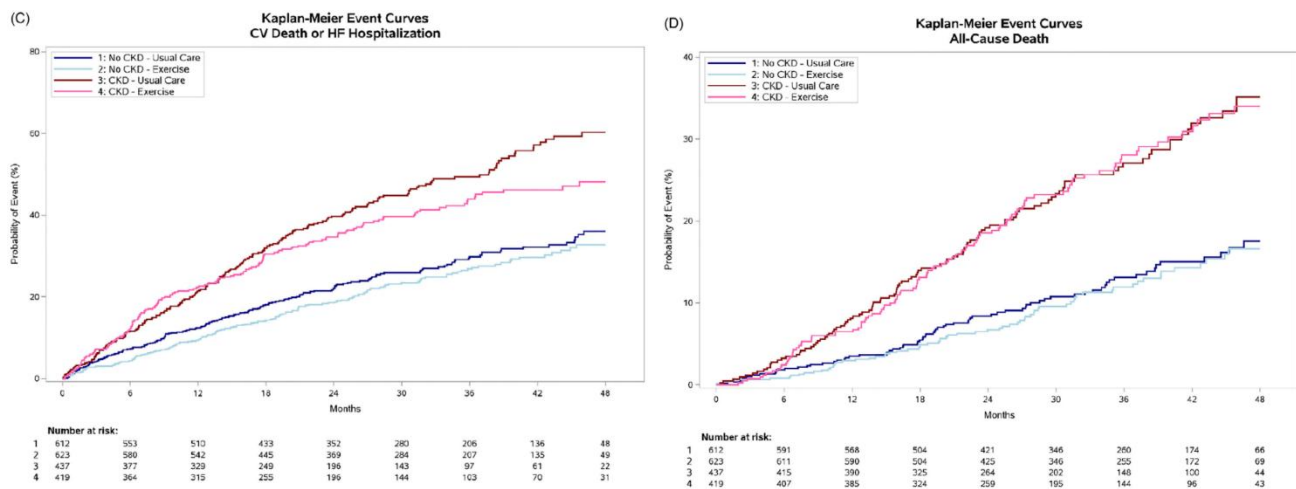
2017 年 2 月 1 日から 2023 年 12 月 31 日までの期間で新たに抽出された 2299 文献（1990 年 1 月 1 日から 2017 年 1 月 31 日では 6273 文献が対象となった）についてタイトルとアブストラクトによる一次

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、eGFR 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 HQ からは外れるため、評価を割愛した。

## 1. 生命予後

腎機能については、33 編の RCT と 2 編の非ランダム化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<sup>1,2</sup>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<sup>3</sup>) 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<sup>1</sup>。一方、Ambrosy らは、低拍出性心不全 (HFrEF) 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)<sup>2</sup>。しかしながら、こうした生命予後に与える影響が、HFrEF 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. HFrEF 患者における CKD の有無によるサブグループ解析

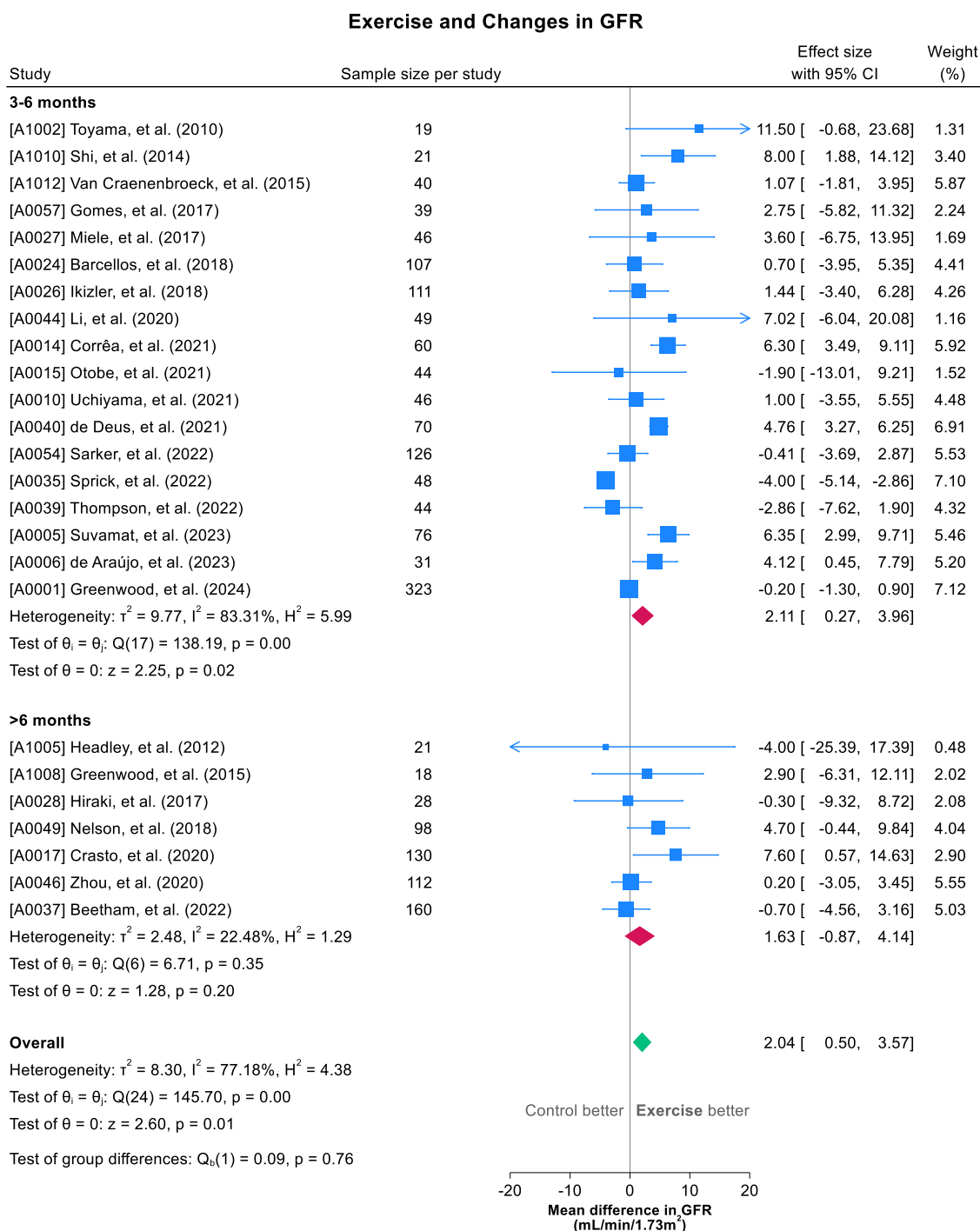


(文献 2 より引用)

## 2. eGFR の変化

残りの 31 編では、介入に伴う eGFR 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 が含まれている。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 (Per Protocol Set; 計画どおりに治療を完了した被検者だけを対象に解析する方法) 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 eGFR 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 eGFR 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<sup>4</sup>/ 副<sup>5</sup>、RENEXC 試験: 主<sup>9</sup>/ 副<sup>10</sup>、NEPHROS 試験: 主<sup>3</sup>/ 副、HBCKD 試験: 主<sup>11</sup>/ 副<sup>12</sup>)、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 か月以内の短期介入 (3~6 か月) が 18 編で 6 か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 eGFR の改善がみられ (+2.04 [+0.50 ~+3.57] mL/分/1.73m<sup>2</sup>, 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/1.73m<sup>2</sup>, interaction P=0.76) (図 2)。比較的小規模な研究が多く、結果に異質性 (I<sup>2</sup>=77%) が示唆されたが、一方で eGFR が有意に悪化したという報告は、Sprick らの 1 編<sup>13</sup>のみであった。

図 2. 運動介入による eGFR の変化に関するメタ解析

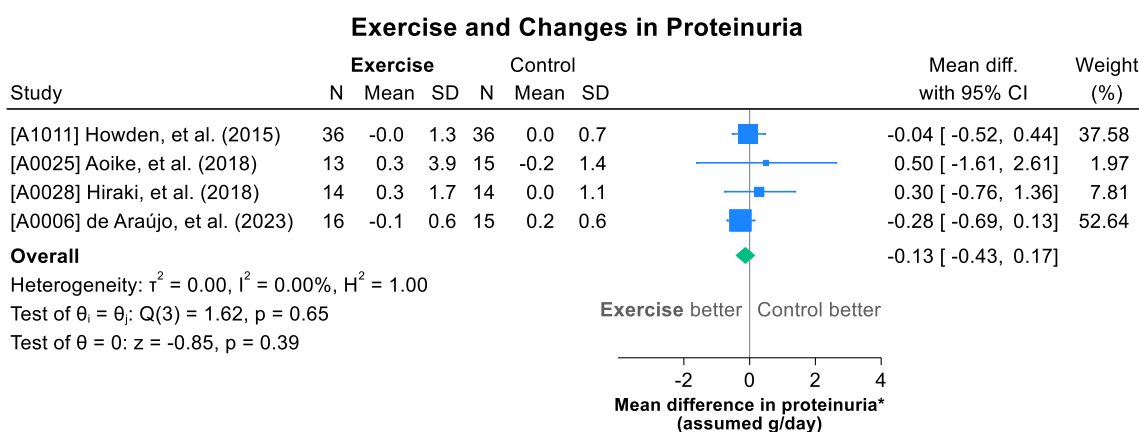


Potential duplicate or updated reports were excluded from analysis as appropriate.

### 3. 蛋白尿の変化

蛋白尿に関する報告は4編と少なく、24時間蓄尿を用いて比較したものが2編<sup>11,14</sup>、UPCRを比較したものが2編<sup>8,15</sup>であった。バイアスリスクはeGFR同様に低かった。メタ解析ではUPCR (g/gCr)をg/日と同等であるとみなして解析したが、運動に伴う有意な蛋白尿の変化は見いだせなかった(-0.13 [-0.43 ~ +0.17])。少なくとも、運動介入により蛋白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。

図3. 運動介入による蛋白尿の変化に関するメタ解析

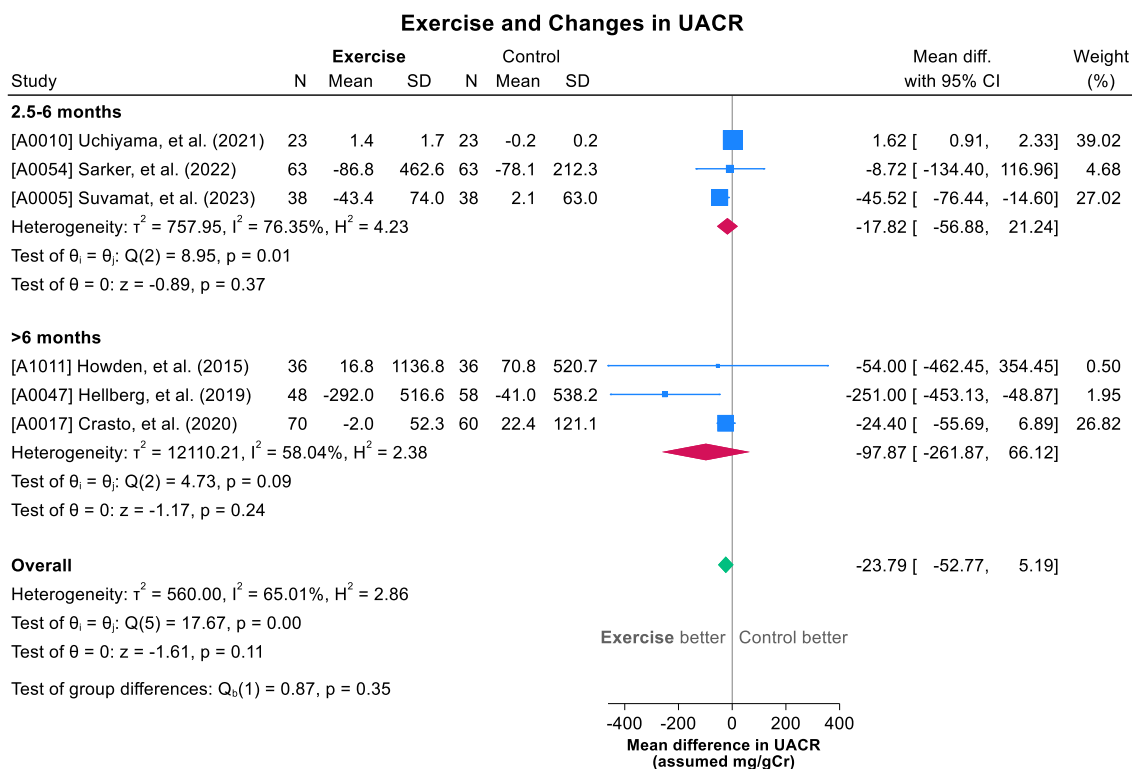


\*Reported in different units: [A0006] g/24h/1.73m<sup>2</sup>, [A0025] g/24h, [A0028] g/gCr, and [A1011] mg/mmol  
 Potential duplicate or updated reports were excluded from analysis as appropriate.

### 4. 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。多くの論文でUACRの変化量が報告されていたが、うち1編<sup>16</sup>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<sup>17</sup>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か月以内の短期介入(3~6か月)が3編、6か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)。

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.

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 eGFR の改善をもたらし、蛋白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 eGFR 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 効果の推定値に対する中程度の確信がある」とし、推奨の強さも「2 提案する」とどめた。

#### 引用文献

1. Bohlke M, Barcellos FC, Santos IS, Mielke GI, Vargas MM, and Hallal PC. Effects of a 16-week physical training on clinical outcomes in patients with hypertension and chronic kidney disease: NEPHROS post-trial follow-up. *Cad Saude Publica*. 2022;38(5):e00061521.
2. Ambrosy AP, Mulder H, Coles A, Krauss WE, Lam CSP, McCullough PA, et al. Renal Function and Exercise Training in Ambulatory Heart Failure Patients With a Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2018;122(6):999-1007.
3. Barcellos FC, Del Vecchio FB, Reges A, Mielke G, Santos IS, Umpierre D, et al. Exercise in patients with hypertension and chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Hum Hypertens*. 2018;32(6):397-407.



4. Beetham KS, Krishnasamy R, Stanton T, Sacre JW, Douglas B, Isbel NM, et al. Effect of a 3-Year Lifestyle Intervention in Patients with Chronic Kidney Disease: A Randomized Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2022;33(2):431-41.
5. Small DM, Beetham KS, Howden EJ, Briskey DR, Johnson DW, Isbel NM, et al. Effects of exercise and lifestyle intervention on oxidative stress in chronic kidney disease. *Redox Rep*. 2017;22(3):127-36.
6. Beetham KS, Howden EJ, Isbel NM, and Coombes JS. Agreement between cystatin-C and creatinine based eGFR estimates after a 12-month exercise intervention in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):366.
7. Howden EJ, Leano R, Petchey W, Coombes JS, Isbel NM, and Marwick TH. Effects of exercise and lifestyle intervention on cardiovascular function in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(9):1494-501.
8. Howden EJ, Coombes JS, Strand H, Douglas B, Campbell KL, and Isbel NM. Exercise training in CKD: efficacy, adherence, and safety. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(4):583-91.
9. Hellberg M, Höglund P, Svensson P, and Clyne N. Randomized Controlled Trial of Exercise in CKD-The RENEXC Study. *Kidney Int Rep*. 2019;4(7):963-76.
10. Zhou Y, Hellberg M, Hellmark T, Höglund P, and Clyne N. Twelve months of exercise training did not halt abdominal aortic calcification in patients with CKD - a sub-study of RENEXC-a randomized controlled trial. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):233.
11. Aoike DT, Baria F, Kamimura MA, Ammirati A, and Cuppari L. Home-based versus center-based aerobic exercise on cardiopulmonary performance, physical function, quality of life and quality of sleep of overweight patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(1):87-98.
12. Gomes TS, Aoike DT, Baria F, Gracioli FG, Moyses RMA, and Cuppari L. Effect of Aerobic Exercise on Markers of Bone Metabolism of Overweight and Obese Patients With Chronic Kidney Disease. *J Ren Nutr*. 2017;27(5):364-71.
13. Sprick JD, Mammino K, Jeong J, DaCosta DR, Hu Y, Morison DG, et al. Aerobic exercise training improves endothelial function and attenuates blood pressure reactivity during maximal exercise in chronic kidney disease. *J Appl Physiol (1985)*. 2022;132(3):785-93.
14. de Araújo TB, de Luca Corrêa H, de Deus LA, Neves RVP, Reis AL, Honorato FS, et al. The effects of home-based progressive resistance training in chronic kidney disease patients. *Exp Gerontol*. 2023;171:112030.
15. Hiraki K, Shibagaki Y, Izawa KP, Hotta C, Wakamiya A, Sakurada T, et al. Effects of home-based exercise on pre-dialysis chronic kidney disease patients: a randomized pilot and feasibility trial. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):198.
16. Ikizler TA, Robinson-Cohen C, Ellis C, Headley SAE, Tuttle K, Wood RJ, et al. Metabolic Effects of Diet and Exercise in Patients with Moderate to Severe CKD: A Randomized Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(1):250-9.

17. Nelson RG, Pankratz VS, Ghahate DM, Bobelu J, Faber T, and Shah VO. Home-Based Kidney Care, Patient Activation, and Risk Factors for CKD Progression in Zuni Indians: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(12):1801-9.

## HQ2-4 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：HQ2-3 の結果より、保存期 CKD 患者において運動療法は、eGFR 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、eGFR 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/分/1.73m<sup>2</sup>、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、SR 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、eGFR、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。

### 1. 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。

### 2. eGFR の変化

9 編の論文のうち eGFR 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<sup>1</sup>、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<sup>2</sup>、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<sup>3-8</sup>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 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 eGFR 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

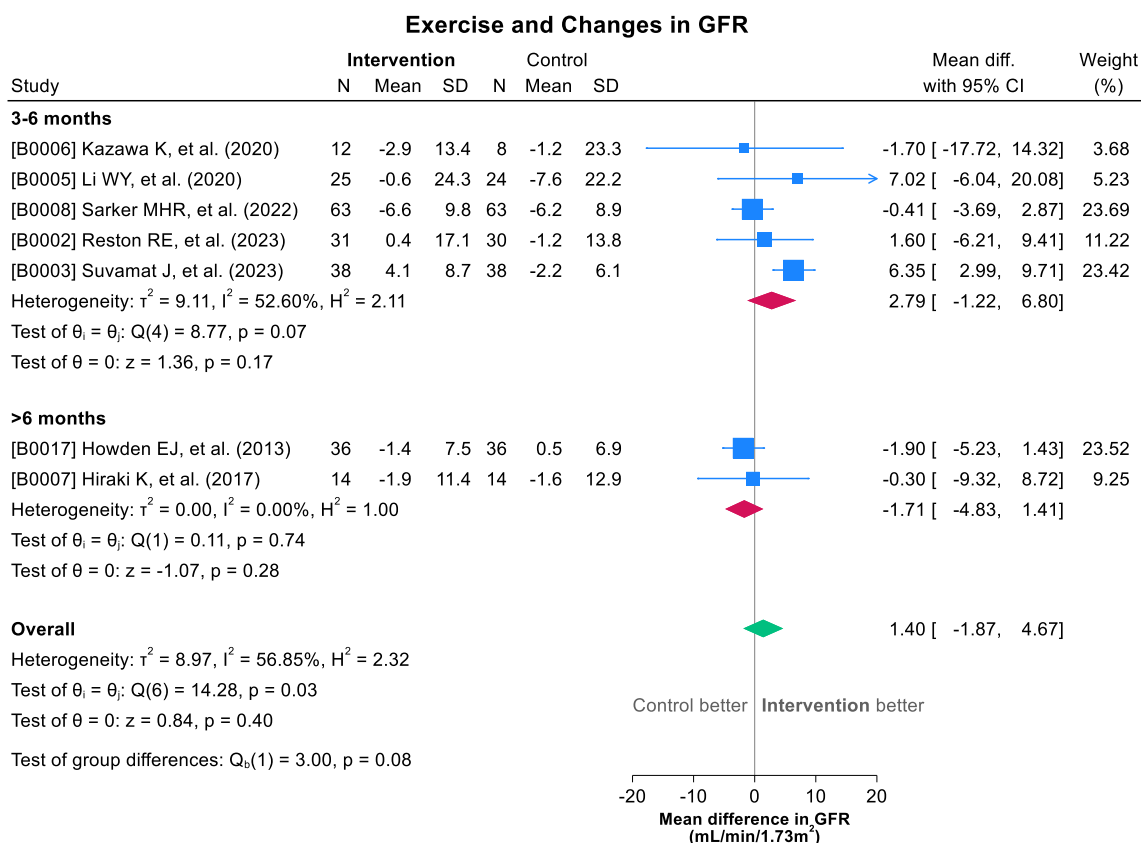
うち最終的にメタ解析に統合できたのは7編で、6か月以内の短期介入（10週～6か月）が5編、6か月を超える長期介入（いずれも1年）が2編であった。介入によるeGFR変化は、全体で+1.40 [-1.87～+4.67] mL/分/1.73m<sup>2</sup>と有意ではなく、短期介入に限っても+2.79 [-1.22～6.80] mL/分/1.73m<sup>2</sup>と有意ではなかった（図5）。なお、デジタルデバイスを用いた指導介入は、Hirakiらの報告<sup>2</sup>を除き運動に特化したものではなく、食事や服薬管理などライフスタイル全般に及ぶものであったため、必ずしも運動を介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HQ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<sup>5</sup>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/1.73m<sup>2</sup>、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<sup>4</sup>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±7.0 → 49.3±6.1 mL/分/1.73m<sup>2</sup>）に比べ介入群（50.6±8.0 → 54.7±8.7 mL/分/1.73m<sup>2</sup>）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<sup>2</sup>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認められなかったが、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。

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 eGFR の変化に関するメタ解析



Interventions included:

### 3. 蛋白尿およびアルブミン尿

蛋白尿<sup>1</sup>あるいはアルブミン尿<sup>4</sup>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。

Suvamat らの報告<sup>4</sup>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±181.4 → 77.6±74.1 vs. 129.5±73.3 → 131.6±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認められなかったと報告している<sup>9</sup>。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 らの報告では蛋白尿についても検討しているが、介入群と標準治療群で蛋白尿の変化に有意差は見られなかった。

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。eGFR や蛋白尿・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「十分なエビデンスなし」と判断した。小規模なRCTでeGFR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ってくると推察される。

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。

## 引用文献

1. Howden EJ, Leano R, Petchey W, Coombes JS, Isbel NM, and Marwick TH. Effects of exercise and lifestyle intervention on cardiovascular function in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(9):1494-501.
2. Reston RE, Caskey FJ, Hole B, Udayaraj U, and Weinman J. CareKnowDo-A Multichannel Digital and Telephone Support Program for People With Chronic Kidney Disease: Feasibility Randomized Controlled Trial. *JMIR Form Res.* 2023;7:e33147.
3. Suvamat J, Powwattana A, Thaingtham W, Pichayapinyo P, and Boonlue S. Effectiveness of Program to Slow Progression of Chronic Kidney Disease Among T2DM With HT With CKD 3 in the Community: A Randomized Controlled Trial. *J Prim Care Community Health.* 2023;14:21501319231210619.
4. Li WY, Chiu FC, Zeng JK, Li YW, Huang SH, Yeh HC, et al. Mobile Health App With Social Media to Support Self-Management for Patients With Chronic Kidney Disease: Prospective Randomized Controlled Study. *J Med Internet Res.* 2020;22(12):e19452.
5. Kazawa K, Osaki K, Rahman MM, and Moriyama M. Evaluating the effectiveness and feasibility of nurse-led distant and face-to-face interviews programs for promoting behavioral change and disease management in patients with diabetic nephropathy: a triangulation approach. *BMC Nurs.* 2020;19:16.
6. Sarker MHR, Moriyama M, Rashid HU, Rahman MM, Chisti MJ, Das SK, et al. Chronic Kidney Disease Awareness Campaign and Mobile Health Education to Improve Knowledge, Quality of Life, and Motivation for a Healthy Lifestyle Among Patients With Chronic Kidney Disease in Bangladesh: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res.* 2022;24(8):e37314.
7. Roddy MK, Mayberry LS, Nair D, and Cavanaugh KL. Exploring mHealth potential to improve kidney function: secondary analysis of a randomized trial of diabetes self-care in diverse adults. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):280.
8. Tuot DS, Rubinsky AD, Velasquez A, McCulloch CE, Schillinger D, Handley MA, 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):242-52.

## HQ&FRQ3-1: 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 GFR 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

FRQ ポイント：高齢者に対する食事療法、運動療法の介入が必要となる肥満もしくは過体重の基準を明確化する必要がある。また、どのような集団に対して、食事療法、運動療法の介入をすることが CKD 予防に有効かについて検討する必要がある。

解説：肥満もしくは過体重で  $eGFR \geq 60 \text{ ml/分/1.73m}^2$  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<sup>1,2</sup>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 名を対象とし、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<sup>2</sup>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 重症度分類の緑色 ( $eGFR \geq 60 \text{ ml/分/1.73m}^2$  かつ アルブミン尿 [albumin-creatinine ratio ; ACR]  $< 30 \text{ mg/gCr}$ ) もしくは黄色 ( $45 \leq eGFR < 60 \text{ ml/分/1.73m}^2$  かつ  $ACR < 30 \text{ mg/gCr}$ , または  $eGFR \geq 60 \text{ ml/分/1.73m}^2$  かつ  $30 \leq ACR < 300 \text{ mg/gCr}$ ) 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  $ACR \geq 300 \text{ mg/gCr}$  の発生が抑制された (HR 0.81, 95%CI: 0.66~1.01)。また  $eGFR < 45 \text{ ml/分/1.73m}^2$  の発生も抑制された (HR 0.79, 95%CI: 0.66~0.96)。ACR 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 (「 $eGFR < 30 \text{ ml/分/1.73m}^2$ 」または「 $30 \leq eGFR < 45 \text{ ml/分/1.73m}^2$  かつ  $ACR \geq 30 \text{ mg/gCr}$ 」または「 $eGFR < 60 \text{ ml/分/1.73m}^2$  かつ  $ACR \geq 300 \text{ mg/gCr}$ 」) の発生が抑制された (HR 0.69, 95%CI: 0.55~0.87)。なお CKD 発症をアウトカムとする本 HQ には該当しない結果ではあるが、観察終了時の尿 ACR は介入群で有意に低く ( $p < 0.0001$ )、 $eGFR$  は介入群で有意に高値であった ( $p = 0.02$ )。

もう 1 編は 6,719 名を対象とした PREDIMED-Plus<sup>1</sup>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 ( $-3.7 \text{ kg vs } -0.7 \text{ kg}$ ,  $p < 0.0001$ )、観察開始時  $ACR < 30 \text{ mg/gCr}$  であった群では、ACR の増加が対照群と比べて抑制された ( $2.04 \text{ vs } 4.08 \text{ mg/gCr}$ ,  $p = 0.003$ )。CKD 発症と定義する  $ACR \geq 30 \text{ mg/gCr}$  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 ( $-0.66 \text{ vs } -1.25 \text{ ml/分/1.73m}^2$ ,  $p = 0.008$ )。このうち、介入により  $eGFR < 60 \text{ ml/分/1.73m}^2$  から  $60 \leq eGFR < 90 \text{ ml/分/1.73m}^2$  へ改善した割合が上昇し (HR:1.92, 95%CI: 1.35~2.73,  $p < 0.001$ )、 $eGFR \geq 60 \text{ ml/分/1.73m}^2$  から  $eGFR < 60 \text{ ml/分/1.73m}^2$  への低下率は減少した (HR:0.60, 95%CI: 0.44~0.82,  $p = 0.001$ )。

今回検証した RCT2 編では、減量の介入が CKD 発症を抑制するかどうかは判定できず、より長い観察期間での検証を要すると考えられる。しかし、両 RCT で CKD には至っていない群においても尿 ACR 増加や  $eGFR$  の低下が抑制されている。さらに  $eGFR < 45 \text{ ml/分/1.73m}^2$  の発生、または CKD 重症度分類の赤

色のカテゴリに該当する腎機能障害の発生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、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SR<sup>3</sup>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。

#### 参考文献

1. 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.
2. 日本肥満学会編. 肥満症診療ガイドライン2022. ライフサイエンス出版 2022.

#### 引用文献

1. Díaz-López A, Becerra-Tomás N, Ruiz V, Toledo E, Babio N, Corella D, et al. Effect of an Intensive Weight-Loss Lifestyle Intervention on Kidney Function: A Randomized Controlled Trial. *Am J Nephrol*. 2021;52(1):45-58.
2. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(10):801-9.
3. Afshinnia F, Wilt TJ, Duval S, Esmaili A, and Ibrahim HN. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(4):1173-83.



## HQ&FRQ3-2: 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信がある

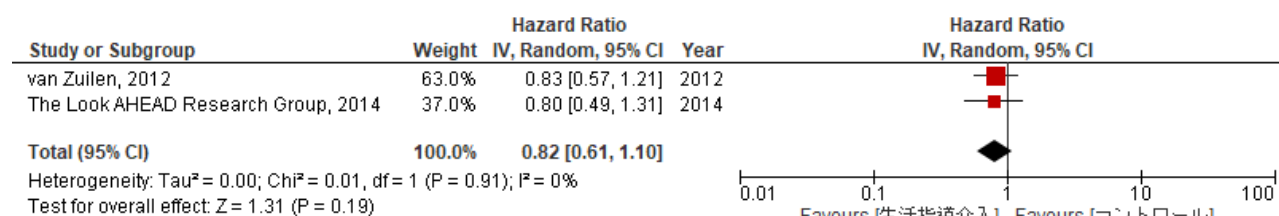
FRQ のポイント: CKD 進展抑制に対する介入効果が減量を介したのか、あるいは独立したのか、減量を介する効果であるとすればどの程度の減量が CKD の進展抑制に必要ななど臨床研究で検証する必要がある。

解説: 肥満または過体重の CKD 患者を対象に、食事指導や運動療法による減量介入を行った研究を抽出し、腎代替療法の導入、eGFR の 30~50%低下、eGFR スロープ、および蛋白尿の変化をアウトカムとする SR を実施した。

### 1. 腎代替療法導入

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<sup>1,2</sup>。CKD 患者 788 名 (eGFR 20~70ml/分) を対象とした MASTERPLAN study<sup>1</sup> 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、RA 系阻害薬、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 (-0.12g/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)。ただし、この研究は減量だけが介入ではないことに注意を要する。また、2 型糖尿病患者を対象とする The Look Ahead 研究サブ解析<sup>2</sup>では、4,831 名が低脂肪食・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傾向であった (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の導入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



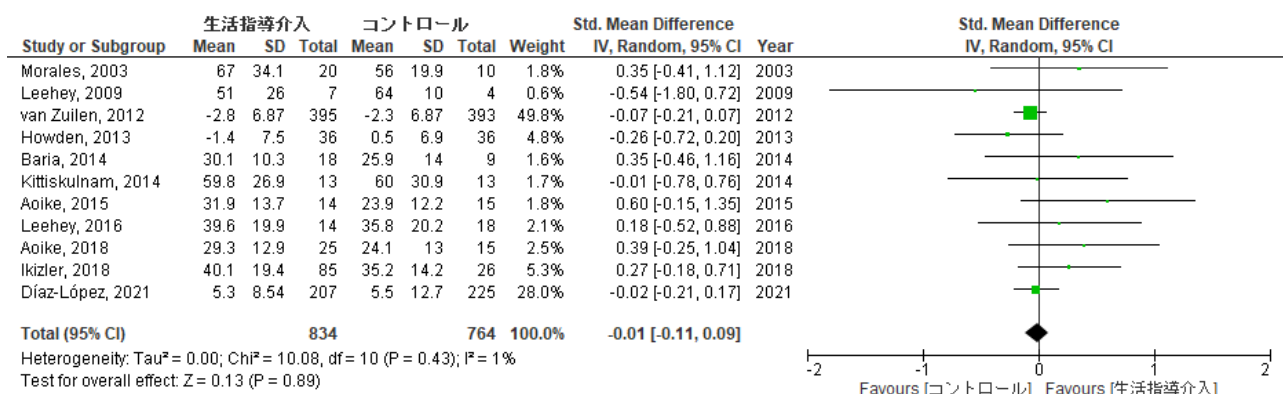
## 2. eGFR 30-50%低下

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<sup>3</sup>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

eGFR slope が評価可能な RCT は 11 編報告<sup>1,4,5-13</sup>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はなかった。

図 2



(4) 蛋白尿の変化をアウトカムとした RCT は 6 編報告<sup>1,5,6,9,11,12</sup>されている。介入方法の違いがあり、介入期間は多くは 6 か月前後、1 件<sup>1</sup>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<sup>2,6,11,13</sup>あり、測定値が示されている 3 報<sup>2,6,11</sup>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

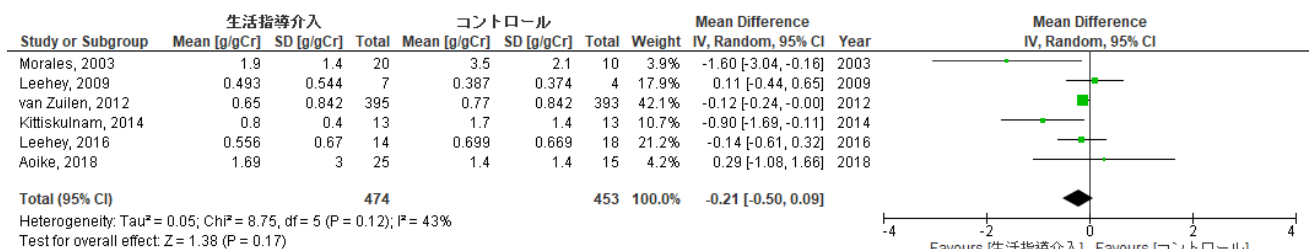
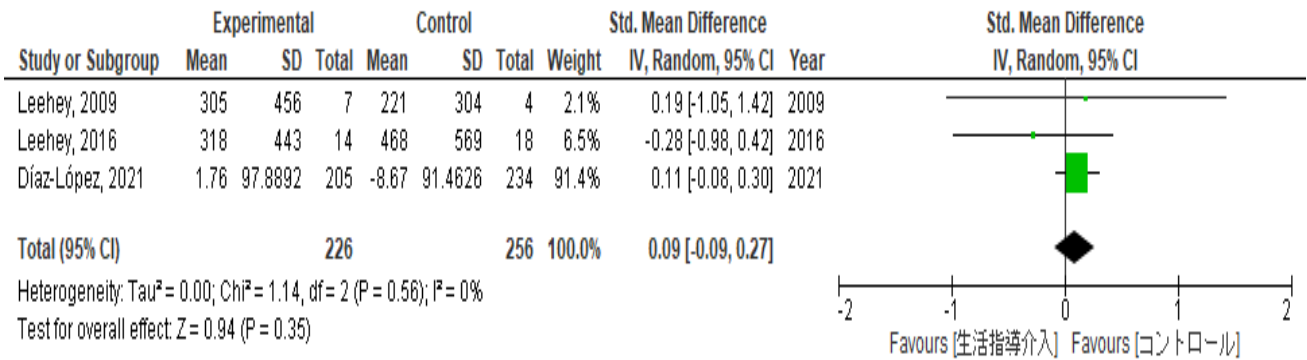


図 4



まとめ

本 HQ 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。真のメタ解析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

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、あるいは独立したものか、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かなど、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<sup>14</sup>。

食事療法+運動療法を行った 1 研究<sup>13</sup>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関する問題へ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 of 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) 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。なお、CKD 診療ガイドライン 2023 の第 7 章でも「リテラシーやアドヒアランスに関する問題への取り組み」について言及されており、今後の結果に注目したい。

## 引用文献

1. van Zuilen AD, Bots ML, Dulger A, van der Tweel I, van Buren M, Ten Dam MA, 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.
2. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(10):801-9.
3. Van Huffel L, Tomson CR, Ruige J, Nistor I, Van Biesen W, and Bolignano D. Dietary restriction and exercise for diabetic patients with chronic kidney disease: a systematic review. *PLoS One.* 2014;9(11):e113667.
4. Díaz-López A, Becerra-Tomás N, Ruiz V, Toledo E, Babio N, Corella D, et al. Effect of an Intensive Weight-Loss Lifestyle Intervention on Kidney Function: A Randomized Controlled Trial. *Am J Nephrol.* 2021;52(1):45-58.
5. Morales E, Valero MA, León M, Hernández E, and Praga M. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(2):319-27.
6. Leehey DJ, Moinuddin I, Bast JP, Qureshi S, Jelinek CS, Cooper C, et al. Aerobic exercise in obese diabetic patients with chronic kidney disease: a randomized and controlled pilot study. *Cardiovasc Diabetol.* 2009;8:62.
7. Howden EJ, Leano R, Petchey W, Coombes JS, Isbel NM, and Marwick TH. Effects of exercise and lifestyle intervention on cardiovascular function in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(9):1494-501.
8. Baria F, Kamimura MA, Aoike DT, Ammirati A, Rocha ML, de Mello MT, et al. Randomized controlled trial to evaluate the impact of aerobic exercise on visceral fat in overweight chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(4):857-64.
9. Kittiskulnam P, Kanjanabuch T, Tangmanjitjaroen K, Chanchaoenthana W, Praditpornsilpa K, and Eiam-Ong S. The beneficial effects of weight reduction in overweight patients with chronic proteinuric immunoglobulin a nephropathy: a randomized controlled trial. *J Ren Nutr.* 2014;24(3):200-7.
10. Aoike DT, Baria F, Kamimura MA, Ammirati A, de Mello MT, and Cuppari L. Impact of home-based aerobic exercise on the physical capacity of overweight patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2015;47(2):359-67.

11. Leehey DJ, Collins E, Kramer HJ, Cooper C, Butler J, McBurney C, et al. Structured Exercise in Obese Diabetic Patients with Chronic Kidney Disease: A Randomized Controlled Trial. *Am J Nephrol*. 2016;44(1):54-62.
12. Aoike DT, Baria F, Kamimura MA, Ammirati A, and Cuppari L. Home-based versus center-based aerobic exercise on cardiopulmonary performance, physical function, quality of life and quality of sleep of overweight patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(1):87-98.
13. Ikizler TA, Robinson-Cohen C, Ellis C, Headley SAE, Tuttle K, Wood RJ, et al. Metabolic Effects of Diet and Exercise in Patients with Moderate to Severe CKD: A Randomized Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(1):250-9.
14. Conley MM, McFarlane CM, Johnson DW, Kelly JT, Campbell KL, and MacLaughlin HL. Interventions for weight loss in people with chronic kidney disease who are overweight or obese. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):Cd013119.

### FRQ3-3: 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?

ポイント；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、BMIに加えてウエスト周囲長の評価を行うなど、大規模かつ長期間の追跡調査可能な研究が求められる。さらにどのようなデジタルヘルス介入方法が効果的なのかという検討も必須である。

解説；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<sup>1,2,3</sup>を採用し、採用論文の参考文献リストから1報<sup>4</sup>を追加し計4報について検討した。そのうち、1報<sup>1</sup>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<sup>2,4</sup>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<sup>5,2</sup>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か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<sup>2</sup>でCKDの進行リスクの高い271名において、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介入が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 G3b～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<sup>4</sup>。対象の平均 BMI は 32~33 kg/m<sup>2</sup> 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、英国で CKD と診断された 340 名を対象として、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<sup>3</sup>。参加者の平均 BMI は 28 kg/m<sup>2</sup> 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。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 SR<sup>6</sup> 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 件のメタ解析<sup>7</sup> 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<sup>8,9,10</sup>。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<sup>11</sup>。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、臨床的効果を出すためには必要であると述べている<sup>12</sup>。

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

も考慮する必要がある。

#### 引用文献

1. Stevenson JK, Campbell ZC, Webster AC, Chow CK, Tong A, Craig JC, et al. eHealth interventions for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;8(8):Cd012379.
2. Roddy MK, Mayberry LS, Nair D, and Cavanaugh KL. Exploring mHealth potential to improve kidney function: secondary analysis of a randomized trial of diabetes self-care in diverse adults. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):280.
3. Walklin CG, Young HML, Asghari E, Bhandari S, Billany RE, Bishop N, et al. The effect of a novel, digital physical activity and emotional well-being intervention on health-related quality of life in people with chronic kidney disease: trial design and baseline data from a multicentre prospective, wait-list randomised controlled trial (kidney BEAM). *BMC Nephrol.* 2023;24(1):122.
4. Navaneethan SD, Jolly SE, Schold JD, Arrigain S, Nakhoul G, Konig V, et al. Pragmatic Randomized, Controlled Trial of Patient Navigators and Enhanced Personal Health Records in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(9):1418-27.
5. Nelson LA, Greevy RA, Spieker A, Wallston KA, Elasy TA, Kripalani S, et al. Effects of a Tailored Text Messaging Intervention Among Diverse Adults With Type 2 Diabetes: Evidence From the 15-Month REACH Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2021;44(1):26-34.
6. Widmer RJ, Collins NM, Collins CS, West CP, Lerman LO, and Lerman A. Digital health interventions for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(4):469-80.
7. Stephens J, and Allen J. Mobile phone interventions to increase physical activity and reduce weight: a systematic review. *J Cardiovasc Nurs.* 2013;28(4):320-9.
8. Burke LE, Wang J, and Sevick MA. Self-monitoring in weight loss: a systematic review of the literature. *J Am Diet Assoc.* 2011;111(1):92-102.
9. Zheng Y, Klem ML, Sereika SM, Danford CA, Ewing LJ, and Burke LE. Self-weighing in weight management: a systematic literature review. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23(2):256-65.
10. Brockmann AN, Eastman A, and Ross KM. Frequency and Consistency of Self-Weighing to Promote Weight-Loss Maintenance. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(7):1215-8.
11. Mohr DC, Cuijpers P, and Lehman K. Supportive accountability: a model for providing human support to enhance adherence to eHealth interventions. *J Med Internet Res.* 2011;13(1):e30.

12. Carpenter CA, Ugwoaba UA, Cardel MI, and Ross KM. Using self-monitoring technology for nutritional counseling and weight management. *Digit Health*. 2022;8:20552076221102774.



## HQ4-1: 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 発症抑制効果は明らかではないが、CVD 抑制の観点から『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提案する。

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 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 RA 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 名を対象に、収縮期血圧と eGFR 60 mL/分/1.73m<sup>2</sup> 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<sup>1</sup>。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/1.73m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup>。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<sup>3</sup>。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括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 RCT として、ADVANCE 試験<sup>4</sup>、SPRINT 試験<sup>5</sup>、ACCORD 試験、STEP 試験<sup>7</sup>が抽出された。2 型糖尿病患者 11,140 名を対象に 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<sup>4</sup>。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/1.73m<sup>2</sup> 以上の 6,662 名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/1.73m<sup>2</sup> 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<sup>5</sup>。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<sup>6</sup>。

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<sup>7</sup>。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 ACR 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<sup>8</sup>。すなわち、厳格降圧にともなう GFR 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。なお、SPRINT の治験後の長期追跡調査において、非 CKD 群で厳格降圧群では eGFR 低下 30%以上が多かったことが報告されている<sup>9</sup>。

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 RCT 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。

#### 参考文献

1. 日本高血圧学編. 高血圧治療ガイドライン 2019.日本高血圧学会, 2019.

#### 引用文献

1. Hirayama A, Konta T, Kamei K, Suzuki K, Ichikawa K, Fujimoto S, et al. Blood Pressure, Proteinuria, and Renal Function Decline: Associations in a Large Community-Based Population. *Am J Hypertens*. 2015;28(9):1150-6.
2. Kanno A, Kikuya M, Ohkubo T, Hashimoto T, Satoh M, Hirose T, 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.
3. Joo YS, Lee C, Kim HW, Jhee J, Yun HR, Park JT, 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):2133-44.
4. de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, Pillai A, Patel A, Cass A, et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(4):883-92.

5. Beddhu S, Rocco MV, Toto R, Craven TE, Greene T, Bhatt U, 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):375-83.
6. Beddhu S, Greene T, Boucher R, Cushman WC, Wei G, Stoddard G, 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):555-63.
7. Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G, et al. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *N Engl J Med.* 2021;385(14):1268-79.
8. Zhang WR, Craven TE, Malhotra R, Cheung AK, Chonchol M, Drawz P, et al. Kidney Damage Biomarkers and Incident Chronic Kidney Disease During Blood Pressure Reduction: A Case-Control Study. *Ann Intern Med.* 2018;169(9):610-8.
9. Drawz PE, Lenoir KM, Rai NK, Rastogi A, Chu CD, Rahbari-Oskoui FF, et al. Effect of Intensive Blood Pressure Control on Kidney Outcomes: Long-Term Electronic Health Record-Based Post-Trial Follow-Up of SPRINT. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2024;19(2):213-23.

#### HQ4-2: 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提案する。

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 名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<sup>1</sup>。しかし、保存期 CKD 患者の血圧管理に関する以下の 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<sup>2</sup>、AASK 試験<sup>3</sup>、REIN-2 試験<sup>4</sup>、SPRINT 試験<sup>5,6</sup>が抽出された。MDRD 試験は保存期 CKD 患者 840 名(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<sup>2</sup>。主要アウトカムである eGFR 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 1~3 g/日以上サブグループでは厳格降圧により eGFR 低下速度の改善が認められた。高血圧性腎硬化症 1,094 名を対象にし

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<sup>3</sup>。主要アウトカム(血清 Cr 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/gCr 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 名を対象に、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<sup>4</sup>。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、eGFR 20-59 mL/分/1.73m<sup>2</sup> の CKD 患者 2,646 名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)<sup>5,6</sup>。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<sup>5</sup>。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 ACR 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<sup>7</sup>。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(DKD)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 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<sup>8</sup>。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<sup>9</sup>。また、若年者、尿 ACR 300 mg/gCr 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 RCT 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。そこで、本指針でも『CKD 診療ガイドライン 2023』に準じた血圧管理を提案することとした。

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】 <sup>注2</sup>
		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】 <sup>注1</sup>	150/90 mmHg 未満【2C】 <sup>注2</sup>
		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。

(CKD 診療ガイドライン 2023 より引用)

#### 参考文献

1. 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.

#### 引用文献

1. Park CH, Kim HW, Joo YS, Park JT, Chang TI, Yoo TH, 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.* 2024;105(4):835-43.
2. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330(13):877-84.

3. Appel LJ, Wright JT, Jr., Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010;363(10):918-29.
4. Ruggenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, 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.
5. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, Craven TE, Greene T, Kimmel PL, et al. Effects of Intensive BP Control in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(9):2812-23.
6. Zhang WR, Craven TE, Malhotra R, Cheung AK, Chonchol M, Drawz P, et al. Kidney Damage Biomarkers and Incident Chronic Kidney Disease During Blood Pressure Reduction: A Case-Control Study. *Ann Intern Med*. 2018;169(9):610-8.
7. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021;99(3s):S1-s87.
8. Sarafidis P, Schmieder R, Burnier M, Persu A, Januszewicz A, Halimi JM, 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;39(6):929-43.

### FRQ4-3: 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・進展を抑制するか?

ポイント；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 はないが、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 では介入の手法により効果が異なっていた。今後、どのような介入が血圧管理に有効かを検証するとともに、その手法が CKD の発症・進展を抑制するか検証する必要がある。

今回の SR 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)<sup>1-3</sup>、②医療従事者から患者へのコーチング(13 件)<sup>4-16</sup>、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)<sup>17-20</sup>、④電子カルテアラート(2 件)<sup>21,22</sup>、⑤遠隔モニタリング・コーチング(2 件)<sup>23,24</sup>、⑥非デジタルツールによる自己管理(2 件)<sup>25,26</sup>。

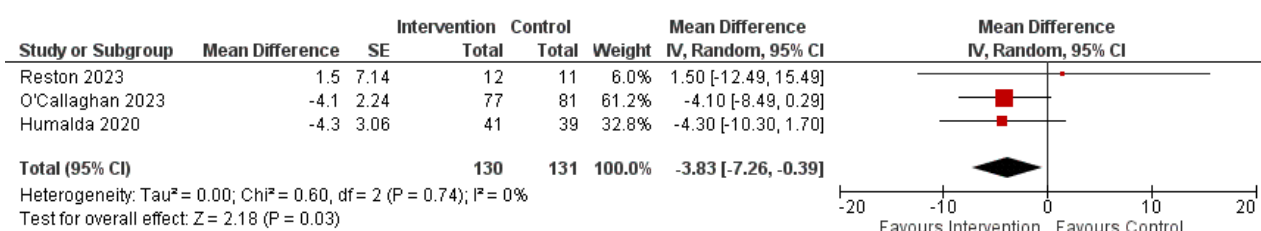
このうち、①デジタル介入、②医療従事者から患者へのコーチング、③プライマリケア医・看護師・薬剤師への教育・診療支援、についてメタ解析を実施した。④電子カルテアラート、⑤遠隔モニタリン

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<sup>1-3</sup>

主に食事療法(食塩制限等)、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(図1)。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。

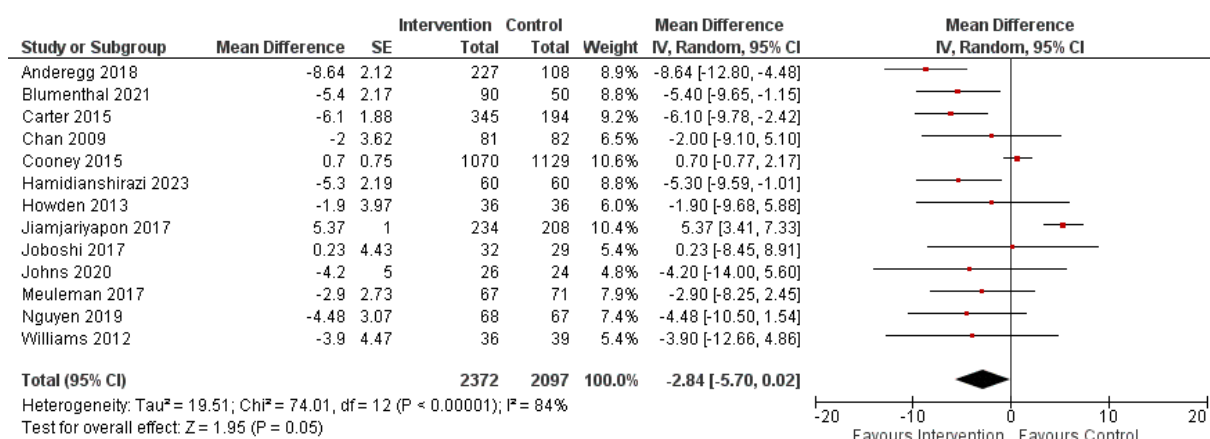
図1 CKD患者を対象としたデジタル介入による血圧低下



### ② 医療従事者から患者へのコーチング<sup>4-16</sup>

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(食塩制限等)、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( $I^2=84\%$ )。

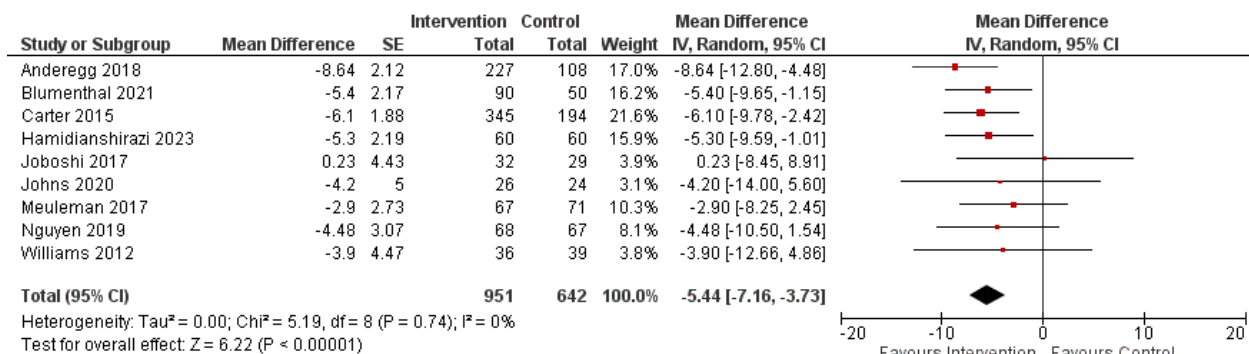
図2 CKD患者を対象としたコーチングによる血圧低下



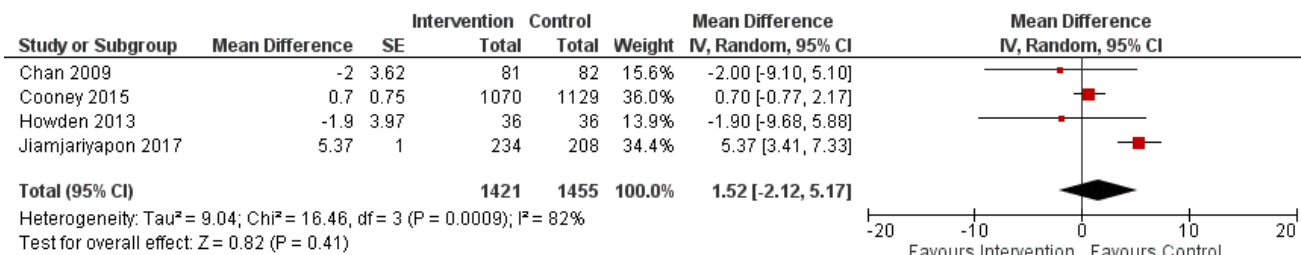
特に試験期間にばらつきを認めたため、試験期間12カ月未満の試験と12カ月以上の試験に分けてメタ解析を実施した。その結果、12カ月未満の試験では対照群に比し介入群では収縮期血圧が5.44 [3.73, 7.16] mmHg 有意に低下したが(図3A)、12カ月以上の試験では有意な低下を認めなかった(1.52 [-2.12,

5.17] mmHg)(図 3B)。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。

(図 3A) 試験期間 12 カ月未満



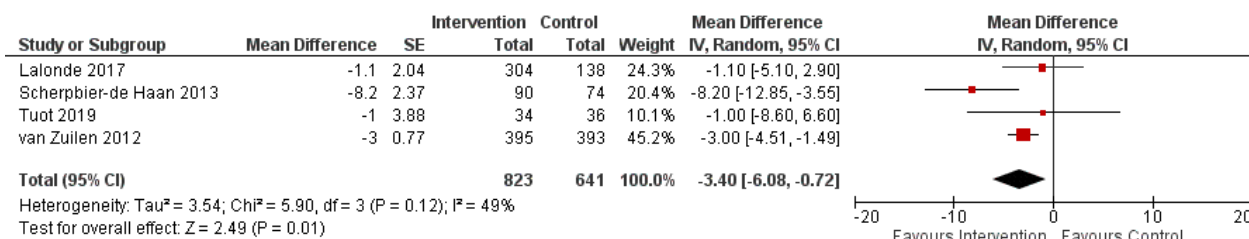
(図 3B) 試験期間 12 カ月以上



③ プライマリケア医・看護師・薬剤師への教育・診療支援<sup>17-20</sup>

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)を電子カルテ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 (図 4)。試験間異質性は中等度であった(I<sup>2</sup>=49%)。

図 4 CKD 患者を対象とした教育・診療支援による血圧低下



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<sup>20</sup>。

④ 電子カルテアラート<sup>21-22</sup>

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<sup>23,24</sup>

栄養士による電話での食事指導(食塩制限を含む)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<sup>23</sup>。

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か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<sup>24</sup>。

⑥ 非デジタルツールによる自己管理<sup>25,26</sup>

食塩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か月後の24時間尿中Na排泄量が有意に減少したが、6か月後には有意差は消失し、降圧効果も認められなかった<sup>25</sup>。

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か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<sup>26</sup>。

なお、デジタル技術を活用した血圧管理に関する指針が公表されている([https://healthcare-service.amed.go.jp/assets24/pdf/guidelines\\_healthcare\\_services\\_HT.pdf](https://healthcare-service.amed.go.jp/assets24/pdf/guidelines_healthcare_services_HT.pdf))。こちらも参考にされたい。

参考文献

1. 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.

引用文献

1. Reston RE, Caskey FJ, Hole B, Udayaraj U, and Weinman J. CareKnowDo-A Multichannel Digital and Telephone Support Program for People With Chronic Kidney Disease: Feasibility Randomized Controlled Trial. *JMIR Form Res*. 2023;7:e33147.
2. O'Callaghan CA, Camidge C, Thomas R, Reschen ME, Maycock AJ, Lasserson DS, 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):890-8.
3. Humalda JK, Klaassen G, de Vries H, Meuleman Y, Verschuur LC, Straathof EJM, et al. A Self-management Approach for Dietary Sodium Restriction in Patients With CKD: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(6):847-56.

4. Hamidianshirazi M, Shafiee M, Ekramzadeh M, Torabi Jahromi M, and Nikaein F. 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):1877-87.
5. Blumenthal JA, Hinderliter AL, Smith PJ, Mabe S, Watkins LL, Craighead L, et al. Effects of Lifestyle Modification on Patients With Resistant Hypertension: Results of the TRIUMPH Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2021;144(15):1212-26.
6. Johns TS, Brown DD, Litwin AH, Goldson G, Buttar RS, Kreimerman J, et al. Group-Based Care in Adults and Adolescents With Hypertension and CKD: A Feasibility Study. *Kidney Med.* 2020;2(3):317-25.
7. Nguyen NT, Douglas C, and Bonner A. Effectiveness of self-management programme in people with chronic kidney disease: A pragmatic randomized controlled trial. *J Adv Nurs.* 2019;75(3):652-64.
8. Anderegg MD, Gums TH, Uribe L, MacLaughlin EJ, Hoehns J, Bazaldua OV, et al. Pharmacist Intervention for Blood Pressure Control in Patients with Diabetes and/or Chronic Kidney Disease. *Pharmacotherapy.* 2018;38(3):309-18.
9. Joboshi H, and Oka M. 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;67:51-8.
10. Cooney D, Moon H, Liu Y, Miller RT, Perzynski A, Watts B, et al. A pharmacist based intervention to improve the care of patients with CKD: a pragmatic, randomized, controlled trial. *BMC Nephrol.* 2015;16:56.
11. Carter BL, Coffey CS, Ardery G, Uribe L, Ecklund D, James P, 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.
12. Jiamjariyapon T, Ingsathit A, Pongpirul K, Vipattawat K, Kanchanakorn S, Saetie A, 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.
13. Howden EJ, Leano R, Petchey W, Coombes JS, Isbel NM, and Marwick TH. Effects of exercise and lifestyle intervention on cardiovascular function in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(9):1494-501.

14. Williams A, Manias E, Walker R, and Gorelik A. 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.
15. Chan JC, So WY, Yeung CY, Ko GT, Lau IT, Tsang MW, 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.
16. Meuleman Y, Hoekstra T, Dekker FW, Navis G, Vogt L, van der Boog PJM, et al. Sodium Restriction in Patients With CKD: A Randomized Controlled Trial of Self-management Support. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(5):576-86.
17. Tuot DS, Rubinsky AD, Velasquez A, McCulloch CE, Schillinger D, Handley MA, 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):242-52.
18. Scherpbier-de Haan ND, Vervoort GM, van Weel C, Braspenning JC, Mulder J, Wetzels JF, 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.
19. van Zuilen AD, Bots ML, Dulger A, van der Tweel I, van Buren M, Ten Dam MA, 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.
20. Lalonde L, Quintana-Bárcena P, Lord A, Bell R, Clément V, Daigneault AM, 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;70(3):386-96.
21. Peralta CA, Livaudais-Toman J, Stebbins M, Lo L, Robinson A, Pathak S, et al. Electronic Decision Support for Management of CKD in Primary Care: A Pragmatic Randomized Trial. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(5):636-44.
22. Abdel-Kader K, Fischer GS, Li J, Moore CG, Hess R, and Unruh ML. 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.
23. Kelly JT, Conley M, Hoffmann T, Craig JC, Tong A, Reidlinger DP, et al. A Coaching Program to Improve Dietary Intake of Patients with CKD: ENTICE-CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(3):330-40.

24. Margolis KL, Asche SE, Bergdall AR, Dehmer SP, Groen SE, Kadrmas HM, 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.
25. Panuccio V, Mallamaci F, Pizzini P, Tripepi R, Garofalo C, Parlongo G, 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.
26. McManus RJ, Mant J, Haque MS, Bray EP, Bryan S, Greenfield SM, 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.

## HQ&FRQ5-1: (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年以上の長期間の禁煙は、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ており、禁煙することを提案する。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

FRQのポイント: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・進展を抑制するかについては、エビデンスが不十分である。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を検証する必要がある。

解説：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次ぐ第二のリスク因子である<sup>1</sup>。同様に、CKDにおいても喫煙は重要なリスク因子である。一般住民<sup>2,3</sup>および糖尿病患者<sup>4</sup>を対象にしたコホート研究のSR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<sup>5</sup>、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。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<sup>6,7</sup>。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RCTによって示された<sup>8</sup>。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<sup>9</sup>、長期間の禁煙が非常に重要である。

本SRでは、(1)禁煙によるCKD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CKDの発症・進展の抑制するかについて検討を行った。

### 1. 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（CKD患者を含む）を対象にしたコホート研究2報告とCKD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 $\geq$ 15 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>の一般住民 65,589 名（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 29,515 名、過去喫煙 17,119 名、喫煙中 18,168 名）と腎機能低下（eGFR $<$ 15 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>あるいは腎代替療法）の発症の関連を評価した<sup>10</sup>。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 年以上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<sup>11</sup>。45-74 歳の中国系シンガポール人 63,257 名（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 43,859 名、過去喫煙 6,976 名、喫煙中 12,327 名）と腎機能低下（血清 Cr $\geq$ 5.7 mg/dL 以上、eGFR $<$ 15 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>、あるいは腎代替療法）の発症（673 名）の関連を評価した結果、男女共に禁煙期間 10 年以上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 年未満, 1-9 年, 10 年以上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<sup>12</sup>。対象は、CKD ステージ 1-4 の CKD 患者 1,951 名であり、年齢 54 $\pm$ 12 歳、男性 62%、eGFR 52 $\pm$ 29 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>であった。登録時の喫煙習慣（喫煙歴無し 967 名、過去喫煙 635 名、喫煙中 349 名）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 名）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 $\geq$ 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 年未満, 10-19 年, 20 年以上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。

## 2. 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。

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 年以上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明らかにする必要がある。

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	曝露因子(人)	多変量補正ハザード比
Hallan, 2011 <sup>10</sup> HUNT II ノルウェー	≥20 歳、eGFR ≥15 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> の一般住民 65,589 名	eGFR <15 mL/分 or 腎代替療法(124) 中央値 10.3 年	喫煙歴無し (ND) 禁煙期間 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 <sup>11</sup> SCHS シンガポール	45-74 歳の一般住民 63,257 名	血清 Cr ≥5.7 mg/dL or eGFR <15 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> or 腎代替療法 中央値 13.3 年	喫煙歴無し (32,152) 禁煙期間 <1 年 (234) 1-9 年 (353) >10 年 (445)	1.00 (reference) 1.26 (0.77, 2.08) 1.83 (1.29, 2.60) 1.02 (0.71, 1.47)
			女性 喫煙歴無し (32,152) 禁煙期間 <1 年 (234) 1-9 年 (353) >10 年 (445)	1.00 (reference) 1.25 (0.40, 3.91) 1.61 (0.83, 3.14) 0.79 (0.32, 1.92)
Lee, 2021 <sup>12</sup> KNOW-CKD 韓国	20-75 歳の CKD ステージ 1-4 の患者 1951 名	eGFR 低下 ≥50% or 腎代替療法 中央値 3.0 年	喫煙歴無し (967) 禁煙期間 <10 年 (334) 10-19 年 (166) ≥20 年 (157)	1.00 (reference) 1.84 (1.28, 2.66) 1.44 (0.85, 2.42) 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.

#### 引用文献

- Ikeda N, Inoue M, Iso H, Ikeda S, Satoh T, Noda M, 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.
- Xia J, Wang L, Ma Z, Zhong L, Wang Y, Gao Y, 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):475-87.
- Kelly JT, Su G, Zhang L, Qin X, Marshall S, González-Ortiz A, et al. Modifiable Lifestyle Factors for Primary Prevention of CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(1):239-53.
- Liao D, Ma L, Liu J, and 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.
- 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, and Dobson R. Mobile phone text messaging and app-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10(10):Cd006611.
7. Li S, Qu Z, Li Y, and 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, Muto T, Suzuki S, Satake K, 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, Wen W, Rahman S, Abe S, 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):2070-81.
10. Hallan SI, and Orth SR. Smoking is a risk factor in the progression to kidney failure. *Kidney Int.* 2011;80(5):516-23.
11. Jin A, Koh WP, Chow KY, Yuan JM, and 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, Lee C, Nam KH, Yun HR, et al. Smoking, Smoking Cessation, and Progression of Chronic Kidney Disease: Results From KNOW-CKD Study. *Nicotine Tob Res.* 2021;23(1):92-8.

## HQ&FRQ5-2: (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

FRQ のポイント：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・進展を抑制するかについては、エビデンスが不十分である。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しており、今後、不眠が腎アウトカムに及ぼす影響を評価するとともに、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検証する必要がある。

解説；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<sup>1</sup>。不眠症は、生活習慣病等の健康障害のリスクであり<sup>2,3</sup>、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、長期使用による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 Behavioral Therapy for Insomnia: CBT-I）である。CBT-I はその有効性が確立されており<sup>4,5</sup>、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<sup>6</sup>。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。RCT 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<sup>7</sup>、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 RCT で示され<sup>8</sup>、2023 年 2 月医療機器として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・進展を抑制するかについて検討を行った。

## 1. 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 1)。曝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 128,436 名を対象にした 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<sup>9</sup>。米国退役軍人 1,639,090 名を対象にした 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<sup>10</sup>。一方、eGFR<45 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 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<sup>11</sup>と英国<sup>12</sup>のコホート研究では、いずれも不眠が CKD のリスク因子として同定された。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<sup>13</sup>。

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 1,601 名を対象にした Chronic Kidney Disease Japan Cohort (CKD-JAC)研究では、PSQI スコア $\geq 6$  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<sup>14</sup>。一方、米国の Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC)研究参加者 431 名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<sup>15</sup>、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。

## 2. 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。

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 1. 睡眠の質の低下、不眠と CKD 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	曝露因子	多変量補正ハザード比等
Huang 2015 <sup>9</sup> 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 名 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 <sup>15</sup> 米国 CRIC	21-74 歳の eGFR 末期腎不全 20-70*の患者 431 名 中央値 5.2 年	末期腎不全	PSQI, per 1 score	0.98 (0.90, 1.07)
Lu 2018 <sup>10</sup> 米国 RCAV	eGFR ≥60*の退役軍人 1639090 名 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 <sup>13</sup> 日本	35-58 歳の eGFR ≥60*の地方公務員 3600 名 平均値 4.4 年	eGFR<60*	AIS < 6 AIS ≥ 6	1.00 (reference) 1.24 (0.87, 1.75)
Yamamoto 2018 <sup>14</sup> 日本 CKD-JAC	20-75 歳の eGFR 末期腎不全 10-59*の CKD 患者 1601 名 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 <sup>11</sup> 中国 CHARLS	≥45 歳の eGFR ≥60*の一般住民 4086 名 4 年	CKD(病名)あるいは eGFR<60*	Restless sleep/週(問診) <1 日/週 1-2 日/週 3-4 日/週 5-7 日/週	1.00 (reference) 0.97 (0.74, 1.26) 1.24 (0.96, 1.60) 1.69 (1.35, 2.10)
Geng, 2022 <sup>12</sup> 英国 UK Biobank	37-73 歳の一般住民 392218 名 平均値 11.1 年	CKD(病名)	不眠症(問診)無し 不眠症(問診)有り	0.90 (0.87, 0.93) 1.00 (reference)

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; RCAV, Racial and Cardiovascular Risk Anomalies in Chronic Kidney Disease.

\*mL/分/1.73 m<sup>2</sup>

## 引用文献

1. Itani O, Kaneita Y, Munezawa T, Mishima K, Jike M, Nakagome S, et al. Nationwide epidemiological study of insomnia in Japan. *Sleep Med.* 2016;25:130-8.
2. Ali E, Shaikh A, Yasmin F, Sughra F, Sheikh A, Owais R, 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.
3. Benz F, Meneo D, Baglioni C, and 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.
4. Trauer JM, Qian MY, Doyle JS, Rajaratnam SM, and Cunnington D. Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163(3):191-204.
5. Furukawa Y, Sakata M, Yamamoto R, Nakajima S, Kikuchi S, Inoue M, 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.* 2024;81(4):357-65.
6. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, and Denberg TD. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2016;165(2):125-33.
7. Soh HL, Ho RC, Ho CS, and Tam WW. Efficacy of digital cognitive behavioural therapy for insomnia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Sleep Med.* 2020;75:315-25.
8. Watanabe Y, Kuroki T, Ichikawa D, Ozone M, Uchimura N, and Ueno T. Effect of smartphone-based cognitive behavioral therapy app on insomnia: a randomized, double-blind study. *Sleep.* 2023;46(3).
9. Huang ST, Lin CL, Yu TM, Yang TC, and Kao CH. Nonapnea sleep disorders and incident chronic kidney disease: a population-based retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(4):e429.
10. Lu JL, Freire AX, Molnar MZ, Kalantar-Zadeh K, and Kovesdy CP. Association of Chronic Insomnia With Mortality and Adverse Renal Outcomes. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(11):1563-70.
11. Sun H, Qin K, Zou C, Wang HH, Lu C, Chen W, 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.
12. Geng T, Li X, Ma H, Heianza Y, and Qi L. Adherence to a Healthy Sleep Pattern and Risk of Chronic Kidney Disease: The UK Biobank Study. *Mayo Clin Proc.* 2022;97(1):68-77.
13. Sasaki S, Yoshioka E, Saijo Y, Bannai A, Kita T, Tamakoshi A, et al. A prospective cohort study of insomnia and chronic kidney disease in Japanese workers. *Sleep Breath.* 2018;22(1):257-65.
14. Yamamoto R, Shinzawa M, Isaka Y, Yamakoshi E, Imai E, Ohashi Y, et al. Sleep Quality and Sleep Duration with CKD are Associated with Progression to ESKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(12):1825-32.

15. Ricardo AC, Knutson K, Chen J, Appel LJ, Bazzano L, Carmona-Powell E, et al. The Association of Sleep Duration and Quality with CKD Progression. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(12):3708-15.
16. Lee YC, Hung SY, Wang HK, Lin CW, Wang HH, Chen SW, et al. Sleep apnea and the risk of chronic kidney disease: a nationwide population-based cohort study. *Sleep*. 2015;38(2):213-21.
17. Xu J, Yoon IY, and Chin HJ. The effect of sleep apnea on all-cause mortality in nondialyzed chronic kidney disease patients. *Sleep Med*. 2016;27-28:32-8.
18. Strausz S, Havulinna AS, Tuomi T, Bachour A, Groop L, Mäkitie A, 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.
19. Li X, Liu C, Zhang H, Zhang J, Zhao M, Sun D, et al. Effect of 12-month nasal continuous positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea on progression of chronic kidney disease. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(8):e14545.
20. Choi HS, Kim HY, Han KD, Jung JH, Kim CS, Bae EH, 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):1391-7.
21. Adderley NJ, Subramanian A, Toulis K, Gokhale K, Taverner T, Hanif W, 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):1868-77.
22. Jonsson AJ, Lund SH, Eriksen BO, Palsson R, and Indridason OS. Incidence of and risk factors of chronic kidney disease: results of a nationwide study in Iceland. *Clin Kidney J*. 2022;15(7):1290-9.
23. Chen J, Ricardo AC, Reid KJ, Lash J, Chung J, Patel SR, et al. Sleep, cardiovascular risk factors, and kidney function: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Sleep Health*. 2022;8(6):648-53.
24. Liu M, Heizhati M, Li N, Lin M, Gan L, Zhu Q, 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.

### HQ&FRQ5-3: (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

FRQ のポイント：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・進展を抑制するかについては、エビデンスが不十分である。大規模ゲノム疫学研究を活用した Mendelian randomization 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。

解説；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<sup>1</sup>。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<sup>2</sup>。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<sup>3</sup>。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<sup>4</sup>、高血圧<sup>5</sup>、脳卒中<sup>6</sup>等は飲酒量が増えるほどリスクが上昇する。一方、糖尿病<sup>7</sup>や心血管系疾患<sup>6</sup>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<sup>8</sup>。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因子であり、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、ICT を活用した減酒・禁酒支援である。ICT を活用した減酒・禁酒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 RCT で明らかにされている<sup>9</sup>。ICT を活用した減酒・禁酒支援と専門家による支援を評価した RCT に対してネットワークメタ解析を行なった SR 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 か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<sup>10</sup>。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 RCT において飲酒量の減少効果を示し<sup>11</sup>、2024 年 3 月現在製造販売承認申請中である。

飲酒が CKD に及ぼす影響を評価した従来の疫学研究を対象にした SR は、非飲酒と比較して飲酒者では CKD の有病率が低いことを報告している<sup>12-14</sup>。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、 $\geq 60$ g/日の大量飲酒者における CKD のリスクを評価しているとは言えない。上記の SR の発表後、 $\geq 60$ g/日の大量飲酒者の CKD 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 CKD 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、CKD の発症・進展に繋がる可能性を検討する必要がある。

本 SR では、1. アルコール摂取量は CKD の発症・進展にどのように関連するのか、2. ICT を活用した禁酒支援は CKD 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<sup>15</sup>

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を検索した（PROSPERO 登録 ID CRD42023388228）<sup>15</sup>。

- ・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値 $>12$ g/日
- ・ $eGFR < 60$  mL/分/1.73 m<sup>2</sup>（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

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 14,634,940 名を対象にした原著論文 12 件が同定された（表 1）<sup>16-27</sup>。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<sup>17,19,20,22,23,26,27</sup>。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 $>30$ mg/日）の発症の関連を評価しており<sup>19,21-24,26,27</sup>、9 コホート研究が飲酒量と腎機能低下（ $eGFR < 60$  mL/分/1.73 m<sup>2</sup>あるいは 55 mL/分）の発症の関連を評価していた<sup>16-18,20,21,24-27</sup>。研究対象は 1,539<sup>18</sup>~14,190,878 名<sup>24</sup>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 メタ解析<sup>28</sup>で評価した。蛋白尿の発症リスクは 20g/日未満程度の軽度飲酒量では低下するが、60g/日以上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/日未満程度の軽度飲酒量では用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（図 2）<sup>15</sup>。

ただし、飲酒量 60g/日以上的高度飲酒量における腎機能低下リスクは、1 研究<sup>20</sup>しか報告しておらず、現時点では明らかではない。

## 2. 禁酒・減酒アプリによる腎アウトカムの発症予防効果

1,457 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。

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/日以上的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 1. 飲酒量と CKD 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	曝露因子	多変量補正ハザード比等
Schaeffne, 2005 <sup>16</sup> 米国 PHS	男性医師 名	11,023 eGFR $\leq$ 55* 平均値 14.2 年	$\leq$ 1 杯/週 2-4 杯/週 5-6 杯/週 $\geq$ 7 杯/週	1.00 (reference) 1.01 (0.83, 1.23) 0.77 (0.60, 0.99) 0.75 (0.62, 0.91)
Yamagata, 2007 <sup>17</sup> 日本	$\geq$ 40 歳の一般住 民健診の男性受 診者 41012 名 $\geq$ 40 歳の一般住 民健診の女性受 診者 82752 名	eGFR $<$ 60 <sup>†</sup> 1993-2003 年 eGFR $<$ 60 <sup>†</sup> 1993-2003 年	非飲酒者 機会飲酒者 日常飲酒者 $<$ 20g/日 日常飲酒者 $\geq$ 20g/日 非飲酒者 機会飲酒者 日常飲酒者 $<$ 20g/日 日常飲酒者 $\geq$ 20g/日	1.00 (reference) 0.96 (0.88, 1.05) 0.92 (0.86, 0.98) 0.93 (0.79, 1.10) 1.00 (reference) 0.89 (0.83, 0.97) 0.91 (0.83, 1.00) 0.59 (0.22, 1.56)
Buja, 2011 <sup>18</sup> イタリア ILSA	65-84 歳の一般住 民男性 886 名 65-84 歳の一般住 民女性 653 名	eGFR $\leq$ 60 <sup>†</sup> 3.5 年 eGFR $\leq$ 60 <sup>†</sup> 3.5 年	非飲酒者 過去飲酒者 日常飲酒者 $<$ 12g/日 日常飲酒者 12-24g/日 日常飲酒者 25-47g/日 日常飲酒者 $\geq$ 48g/日 非飲酒者 過去飲酒者 日常飲酒者 $<$ 12g/日	1.00 (reference) 0.20 (0.05, 0.87) 0.72 (0.22, 2.03) 0.62 (0.20, 1.75) 0.29 (0.07, 1.10) 0.72 (0.20, 2.16) 1.00 (reference) 1.25 (0.76, 1.88) 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 <sup>19</sup>	40-98 歳の一般住 2 年連続尿蛋白		非飲酒者	1.00 (reference)
日本	民健診受診者男 ≥1+		機会飲酒者	0.99 (0.82, 1.19)
	性 81854 名	平均値 4.0 年	日常飲酒者 <20g/日	0.85 (0.74, 0.97)
	40-98 歳の一般住		日常飲酒者 ≥20g/日	0.91 (0.68, 1.21)
	民健診受診者女 2 年連続尿蛋白		非飲酒者	1.00 (reference)
	性 155256 名	≥1+	機会飲酒者	0.82 (0.60, 1.10)
		平均値 4.4 年	日常飲酒者 <20g/日	1.01 (0.71, 1.44)
Sato, 2014 <sup>20</sup>	40-55 歳の男性従 eGFR<60 <sup>†</sup>		非飲酒者	1.00 (reference)
日本	業員 9112 名	中央値 10.5 年	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 ≥69.1g/日	0.76 (0.43, 1.37)
Koning, 2015 <sup>21</sup>	28-75 歳の一般住 尿 アルブミン		非飲酒者	1.00 (reference)
オランダ	民 5476 名 (男性 >30mg/日		飲酒者 <10g/週	0.88 (0.69, 1.12)
PREVEND	47.4%)	中央値 10.2 年	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 <sup>†</sup>	非飲酒者	1.00 (reference)
		中央値 10.2 年	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 <sup>22</sup>	40-55 歳の男性従 尿蛋白 ≥1+		非飲酒者	1.00 (reference)
日本	業員 9154 名	平均値 8.0 年	飲酒者 0.1-23.0g/日	0.79 (0.69, 0.90)
Kansai Healthcare			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 ≥69.1g/日	1.31 (0.92, 1.87)
Kimura, 2018 <sup>23</sup>	40-75 歳の特定健 尿蛋白 ≥1+		非飲酒者	1.00 (reference)
日本	診 受診者 男性 中央値 1.8 年		機会飲酒者	0.86 (0.79, 0.94)
	88647 名		日常飲酒者 ≤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 ≥60g/日	1.00 (0.85, 1.17)
	40-75 歳の特定健 尿蛋白 ≥1+		非飲酒者	1.00 (reference)
	診 受診者 女性 中央値 1.7 年		機会飲酒者	0.81 (0.75, 0.87)



	88925 名	日常飲酒者 ≤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 ≥60g/日	1.45 (1.02, 2.08)
Park, 2019 <sup>24</sup>	20-80 歳の定期健 尿蛋白 ≥1+	非飲酒者	1.00 (reference)
韓国	診受診者 男性 平均値 6.4 年	飲酒者 <10g/日	0.96 (0.95, 0.97)
	7625277 名	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 ≥40g/日	1.14 (1.12, 1.15)
	20-80 歳の定期健 尿蛋白 ≥1+	非飲酒者	1.00 (reference)
	診受診者 女性 平均値 6.5 年	飲酒者 <10g/日	1.03 (1.02, 1.04)
	6565601 名	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 ≥40g/日	1.09 (1.03, 1.16)
	20-80 歳の定期健 eGFR <60 <sup>†</sup>	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 名	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 ≥40g/日	0.74 (0.73, 0.76)
	20-80 歳の定期健 eGFR <60 <sup>†</sup>	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 名	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 ≥40g/日	0.86 (0.81, 0.93)
Hu, 2020 <sup>25</sup>	45-64 歳の一般住 民 12692 名 (男性 55.9%)	eGFR <60 <sup>†</sup> かつ 中央値 24 年	非飲酒者 1.00 (reference)
米国		過去飲酒者	0.87 (0.75, 1.00)
ARIC		飲酒者 ≤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 ≥15 杯/週	0.74 (0.58, 0.95)
Hashimoto, 2021 <sup>26</sup>	40-74 歳の特定健 尿蛋白 ≥1+	非飲酒者/機会飲酒者	1.00 (reference)
日本	診受診者 11175 名 (男性 40.2%)	中央値 5 年	飲酒者 <20g/日 0.73 (0.60, 0.90)
PROMISE			飲酒者 20-39g/日 0.73 (0.56, 0.94)
			飲酒者 ≥40g/日 0.82 (0.61, 1.11)
		eGFR <60 <sup>†</sup>	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 ≥40g/日 1.4 (0.91, 2.14)

Tanaka, 2022 <sup>27</sup> 日本	20-80 歳の男性会	尿蛋白 $\geq$ 1+	非飲酒者	1.00 (reference)
	社員 19702 名		飲酒者 <23g/日	0.97 (0.87, 1.08)
			飲酒者 23-46g/日	0.99 (0.88, 1.12)
			飲酒者 $\geq$ 46g/日	1.14 (0.97, 1.34)
	20-80 歳の女性会	尿蛋白 $\geq$ 1+	非飲酒者	1.00 (reference)
	社員 7086 名		飲酒者 <23g/日	1.04 (0.84, 1.29)
			飲酒者 23-46g/日	0.93 (0.67, 1.30)
			飲酒者 $\geq$ 46g/日	1.57 (1.10, 2.26)
	20-80 歳の男性会	eGFR <60 <sup>†</sup> かつ	非飲酒者	1.00 (reference)
	社員 19702 名	eGFR 低下 $\geq$ 25%	飲酒者 <23g/日	1.03 (0.85, 1.24)
			飲酒者 23-46g/日	0.90 (0.73, 1.11)
			飲酒者 $\geq$ 46g/日	0.92 (0.71, 1.20)
	20-80 歳の女性会	eGFR <60 <sup>†</sup> かつ	非飲酒者	1.00 (reference)
	社員 7086 名	eGFR 低下 $\geq$ 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 $\geq$ 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

<sup>†</sup>mL/分/1.73 m<sup>2</sup>

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

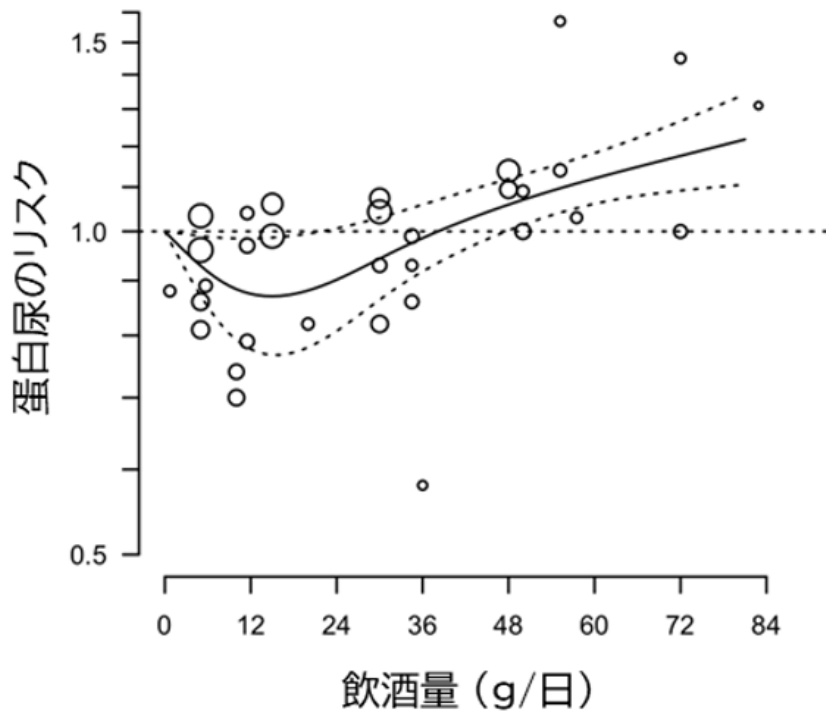
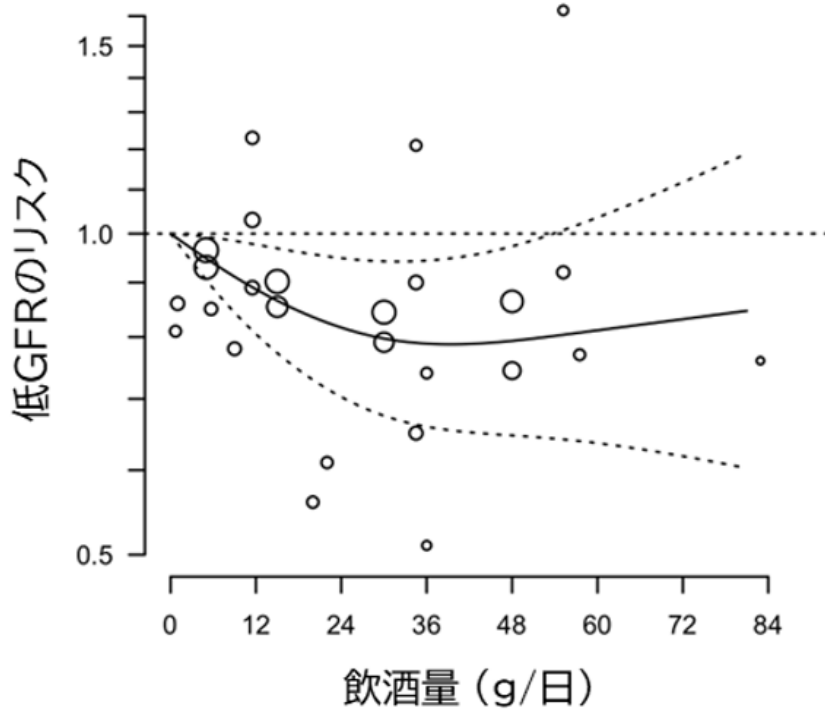


図2. 飲酒量と腎機能低下（ $\text{eGFR} < 60 \text{ mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2$ あるいは $55 \text{ mL}/\text{分}$ ）の発症リスク



## 引用文献

1. Zhong L, Chen W, Wang T, Zeng Q, Lai L, Lai J, 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, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol*. 2009;10(11):1033-4.
3. Anderson BO, Berdzuli N, Ilbawi A, Kestel D, Kluge HP, Krech R, 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, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015;112(3):580-93.
5. Cecchini M, Filippini T, Whelton PK, Iamandii I, Di Federico S, Boriani G, et al. Alcohol Intake and Risk of Hypertension: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Nonexperimental Cohort Studies. *Hypertension*. 2024;81(8):1701-15.
6. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, 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):1513-23.
7. Knott C, Bell S, and 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):1804-12.
8. Biddinger KJ, Emdin CA, Haas ME, Wang M, Hindy G, Ellinor PT, 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, Crane D, Brown J, Muirhead C, et al. Personalised digital interventions for reducing hazardous and harmful alcohol consumption in community-dwelling populations. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9(9):Cd011479.
10. Beyer FR, Kenny RPW, Johnson E, Caldwell DM, Garnett C, Rice S, et al. Practitioner and digitally delivered interventions for reducing hazardous and harmful alcohol consumption in people not seeking alcohol treatment: a systematic review and network meta-analysis. *Addiction*. 2023;118(1):17-29.
11. Miyake N, So R, Kariyama K, Itagaki Y, Yamagishi T, Wakuta A, 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.
12. Li D, Xu J, Liu F, Wang X, Yang H, and 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):1360-72.
13. Kelly JT, Su G, Zhang L, Qin X, Marshall S, González-Ortiz A, et al. Modifiable Lifestyle Factors for Primary Prevention of CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(1):239-53.

14. Yuan HC, Yu QT, Bai H, Xu HZ, Gu P, and 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):1555-67.
15. Yamamoto R, Li Q, Otsuki N, Shinzawa M, Yamaguchi M, Wakasugi M, 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).
16. Schaeffner ES, Kurth T, de Jong PE, Glynn RJ, Buring JE, and Gaziano JM. Alcohol consumption and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *Arch Intern Med.* 2005;165(9):1048-53.
17. Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, Takahashi H, Ohba S, Shiigai 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):159-66.
18. Buja A, Scafato E, Baggio B, Sergi G, Maggi S, Rausa G, 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):1907-18.
19. Nagai K, Saito C, Watanabe F, Ohkubo R, Sato C, Kawamura T, et al. Annual incidence of persistent proteinuria in the general population from Ibaraki annual urinalysis study. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17(2):255-60.
20. Sato KK, Hayashi T, Uehara S, Kinuhata S, Oue K, Endo G, et al. Drinking pattern and risk of chronic kidney disease: the kansai healthcare study. *Am J Nephrol.* 2014;40(6):516-22.
21. Koning SH, Gansevoort RT, Mukamal KJ, Rimm EB, Bakker SJ, and Joosten MM. Alcohol consumption is inversely associated with the risk of developing chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015;87(5):1009-16.
22. Uehara S, Hayashi T, Kogawa Sato K, Kinuhata S, Shibata M, Oue K, et al. Relationship Between Alcohol Drinking Pattern and Risk of Proteinuria: The Kansai Healthcare Study. *J Epidemiol.* 2016;26(9):464-70.
23. Kimura Y, Yamamoto R, Shinzawa M, Isaka Y, Iseki K, Yamagata K, et al. Alcohol consumption and incidence of proteinuria: a retrospective cohort study. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22(5):1133-42.
24. Park M, Lee SM, and Yoon HJ. Association between alcohol intake and measures of incident CKD: An analysis of nationwide health screening data. *PLoS One.* 2019;14(9):e0222123.
25. Hu EA, Lazo M, Rosenberg SD, Grams ME, Steffen LM, Coresh J, et al. Alcohol Consumption and Incident Kidney Disease: Results From the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Ren Nutr.* 2020;30(1):22-30.
26. Hashimoto Y, Imaizumi T, Kato S, Yasuda Y, Ishimoto T, Kawashiri H, 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.
27. Tanaka A, Yamaguchi M, Ishimoto T, Katsuno T, Nobata H, Iwagaitsu S, 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.

