

# 〈eGFRによる腎機能評価の工夫〉

エルテップ

## LTEP (Long term eGFR plot) のススメ



市立大津市民病院内科診療部長（腎臓内科部門）兼 血液浄化部診療部長/滋賀医科大学腎臓内科客員助教

### 中澤 純

2002年滋賀医科大学医学部卒業。滋賀医科大学医学部附属病院、関西労災病院、市立長浜病院等を経て、2016年から市立大津市民病院勤務、2018年から現職。2020年から滋賀医科大学腎臓内科客員助教を兼務。Long term eGFR plot (LTEP) の開発・普及に取り組んでいる。

1 腎機能の見方と問題点	p02
2 eGFR変動	p05
3 Long term eGFR plot (LTEP)	p06
4 現状のCKD対策の問題点	p08
5 腎機能低下中に起こっていること	p13
6 LTEP 第三世代から得られた知見	p14
7 eGFRcreとeGFRcys	p16
8 経時的腎機能低下を見つけたら？	p19
9 介入効果の確認	p23
10 腎予後不良症例早期発見の重要性	p26
11 入院・ADL低下に伴う「見かけ上のeGFR上昇」	p27
12 展望	p29
13 LTEP 導入方法	p31

#### アイコン説明

 注意事項/課題・問題点

 補足的事項/エッセンス

 お役立ち/スキルアップ



関連情報へのリンク

#### HTML版

スマホでも読みやすいブラウザ表示です。本コンテンツ購入後、無料会員登録することでご利用いただけます。

#### 無料会員登録

無料会員登録の手順とシリアルナンバーによるHTML版の閲覧方法の解説です。

#### オリジナルコンテンツ

日本医事新報社のオリジナル Web コンテンツの一覧をご覧ください。

#### ご利用にあたって

本コンテンツに記載されている事項に関しては、発行時点における最新の情報に基づき、正確を期するよう、著者・出版社は最善の努力を払っております。しかし、医学・医療は日進月歩であり、記載された内容が正確かつ完全であると保証するものではありません。したがって、実際、診断・治療等を行うにあたっては、読者ご自身で細心の注意を払われるようお願いいたします。本コンテンツに記載されている事項が、その後の医学・医療の進歩により本コンテンツ発行後に変更された場合、その診断法・治療法・医薬品・検査法・疾患への適応等による不測の事故に対して、著者ならびに出版社は、その責を負いかねますのでご了承下さい。

## 知ってほしいこと

- 腎機能はLong term eGFR plot (LTEP) で見るのが重要
- 透析予防には腎予後不良症例の早期発見・早期介入・多段階介入を
- LTEPを活用した個別化医療の実践を
- シスタチンCから推算したeGFR<sub>cys</sub>の評価法に理解を
- 入院・ADL低下に伴う「eGFRの見かけ上の上昇」に注意

# 1 腎機能の見方と問題点

高齢化や生活習慣の変化等により、透析患者数が増加し続けており、2022年末時点で34万7474人と報告されています。透析に至るとQOLが大幅に低下するだけでなく、透析患者数の増加により、約500万円/年/人とされる透析関連医療費の負担が増大し、医療経済的にも大きな問題となります。2022年末の透析患者数から単純計算しても、34万7474人×500万円/年＝約1兆7374億円/年となり、透析患者数の増加がこのまま続けば保険制度が破綻するのは目に見えています。このような中、SGLT2阻害薬や非ステロイド型選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(mineralocorticoid receptor antagonist: MRA)、GLP-1受容体作動薬等、腎予後改善効果が証明された薬剤が複数上市され、透析患者数増加の抑制が期待されますが<sup>1)~5)</sup>、十分に活用されているとは言えない状況です。この原因として、約2000万人存在すると推計されている透析の前段階である慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)が、透析間際になるまでほとんど症状を認めず、患者側の治療動機が得られにくいことがあります。しかし、医療者側の問題は長らく認知されずにいました。

透析予防のためには、腎機能の現在地を正確に評価する必要があります。腎機能には「糸球体濾過量(glomerular filtration rate: GFR)」と「尿細管機能」がありますが、一般的に「腎機能」というと「GFR」のことを指します。腎機能の実態は、腎臓に存在するネフロン(糸球体と尿細管で構成される)一つひとつの機能(single nephron GFR)と糸球体数(ネフロン数)の総和です。したがって、糸球体数と個体としてのGFRは相関することになります。糸球体数は出生時が最大で加齢に伴い減少し続けますが、通常は人生を全うするまで個体としての腎機能は生存に問題ない程度に保持されます。しかし、糖尿病や高血圧症、腎疾患等によりその減少速度が速くなると、生存に影響を及ぼすこととなります。一度失った糸球体は回復することはなく、腎機能はいったん低下しはじめると直線的に低下し続ける性質があるため、経時的な腎機能低下をいかに早期に発見し、適切な介入を行うかが重要となります。一方、現状の「腎機能観察法」ではその発見が長期間見逃されるリスクが高く、これが透析患者数増加の大きな原因となっています。

### 出生体重と糸球体数

糸球体数は、生まれながら個人差があります。出生時の糸球体数が少ない原因のひとつが低出生体重児ですが、その割合が、2019年の調査で10%弱となっています。低出生体重児は将来の高血圧症、糖尿病、CKD、心血管イベント等のリスクが高いことが知られており、生活習慣病等で受診中の症例における低出生体重児の割合は、相当高い可能性があります。

腎機能評価法として「血清クレアチニン (SCr) 値」が広く使用されてきました。しかし、SCr値は、腎機能が相当低下(≒糸球体数が相当減少)してはじめて上昇し始めること、直線的に腎機能低下中のSCr値は指数関数的な上昇を示すことから、特に早期の腎機能低下をとらえるには難があります(図1)。

そこで推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR) が用いられます。eGFRはわが国ではSCr値、年齢、性別から、以下の計算式で求めることができます<sup>6)</sup>。

$$eGFR (mL/min/1.73m^2) = 194 \times SCr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} (\text{女性では} \times 0.739)$$

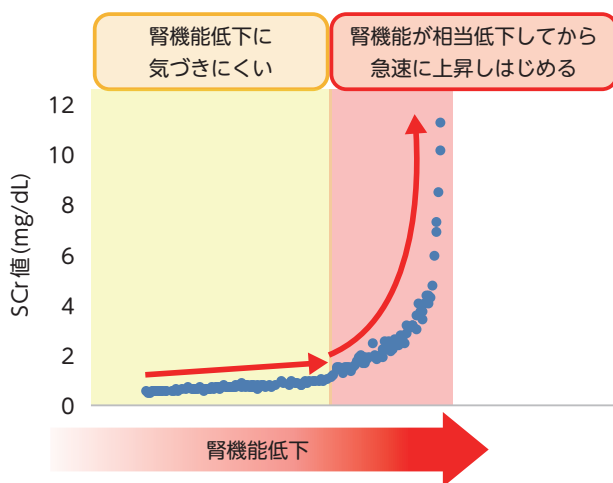
図1の症例をeGFR値の推移に置き換えると、直線的な下降に置き換えることができます(図2)。このように腎機能の推移を見る際には、SCr値ではなくeGFR値を観察することが望ましいことがわかります。しかし、ここでもまだ落とし穴があります。実臨床、特に外来診療において、目の前の患者さんの腎機能が安定しているのか、悪化しているのかを判断することが重要です。たとえば、広く活用されるようになった電子カルテで腎機能を時系列で表示したものや、それをグラフ化したものを確認したりして腎機能推移を把握する機会が多いと思われます。

電子カルテの時系列表示・グラフ化において、多くは過去10回程度の検査結果が表示されるため、毎月検査をしていれば1年足らずの期間が表示されることとなります。

### 血清クレアチニン値と腎機能

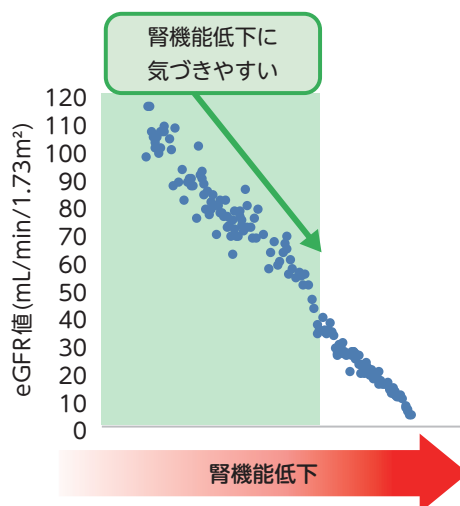
クレアチンは筋肉に存在するクレアチンの代謝産物で、①生体内でまったく代謝されない、②100%糸球体で濾過される、③尿細管で再吸収されない、④わずかに尿細管で分泌される、という性質があります。糸球体数が減り、尿中へのクレアチニン排出量が減ると、その分、血液中の濃度が上昇します。このクレアチニンの濃度から間接的に腎機能を評価しています。

### 図1 直線的に腎機能低下中のSCr値の推移



SCr値は指数関数的に上昇するため、早期の腎機能低下に気づきにくい(図2と同一症例・同一期間)

### 図2 直線的に腎機能低下中のeGFR値の推移



eGFR値は直線的に低下する(図1と同一症例・同一期間)

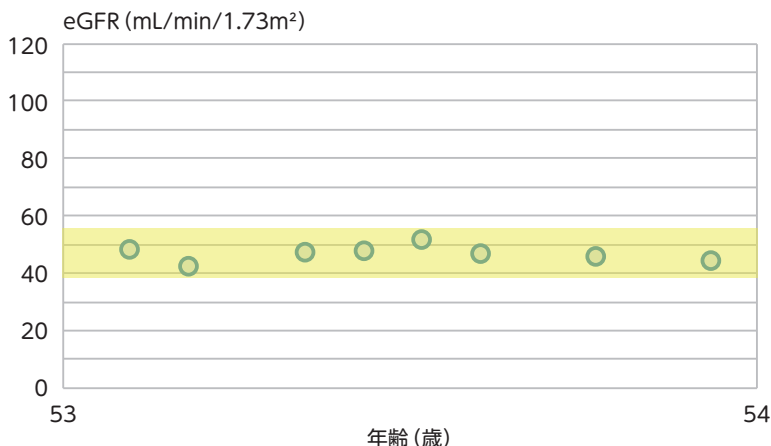
では図3のような結果であった場合、透析までの期間はどれくらいと判断されるでしょうか。

この症例のeGFR値は45mL/min/1.73m<sup>2</sup>程度と低下しているものの、ほぼ1年間安定しており、透析は必要ないか、仮に必要でも相当遠い将来ではないかと判断される可能性が高いと思われます。この判断のもと、「現行治療を継続」という判断がなされることとなります。しかし、長期的なeGFR推移を観察すると、実際には図4の通り、急速かつ経時的な腎機能低下の真ただ中で、放置すればわずか3~6年後にeGFR < 10mL/min/1.73m<sup>2</sup> (透析準備を始める頃) に至る見込みであることがわかります。

実際に、本症例はこの約3年後にようやく腎機能低下に気づかれ、腎臓専門医へ紹介となった際には、わずか1~3年後にeGFR < 10mL/min/1.73m<sup>2</sup> に至る見込みでした。この段階に至ると、専門医でも腎予後改善のためにできることは限られ、むしろ安全に透析導入できるよう準備を整えることになるケースが多くなってしまいます。

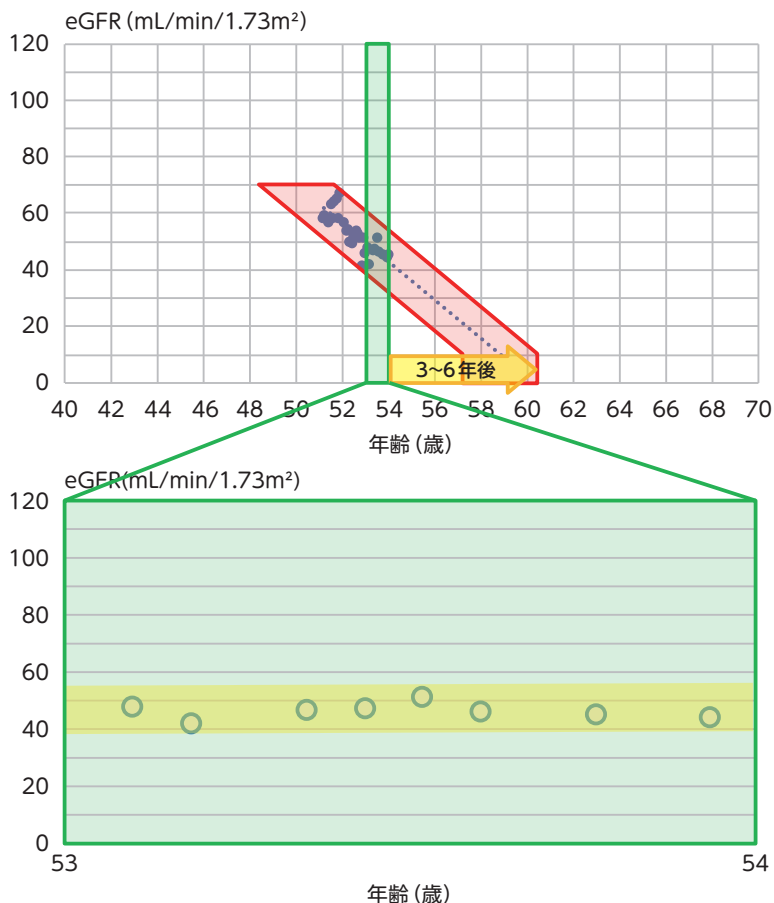
さらに「腎機能が安定している」との誤認は、特別な1年間のみで起こることではなく、経時的な腎機能低下中のどの1年間を切り取っても、同じ誤認リスクがあることがわかります(図5)。このように、既存の腎機能観察法では、わずか数年後に透析に至る見込みの、経時的に腎機能低下中の症例すら拾い上げることができていなかったこととなります。これでは、どんなに腎予後を改善できる薬剤があっても適切に活用されることは期待しにくくなります。

### 図3 1年間のeGFR推移



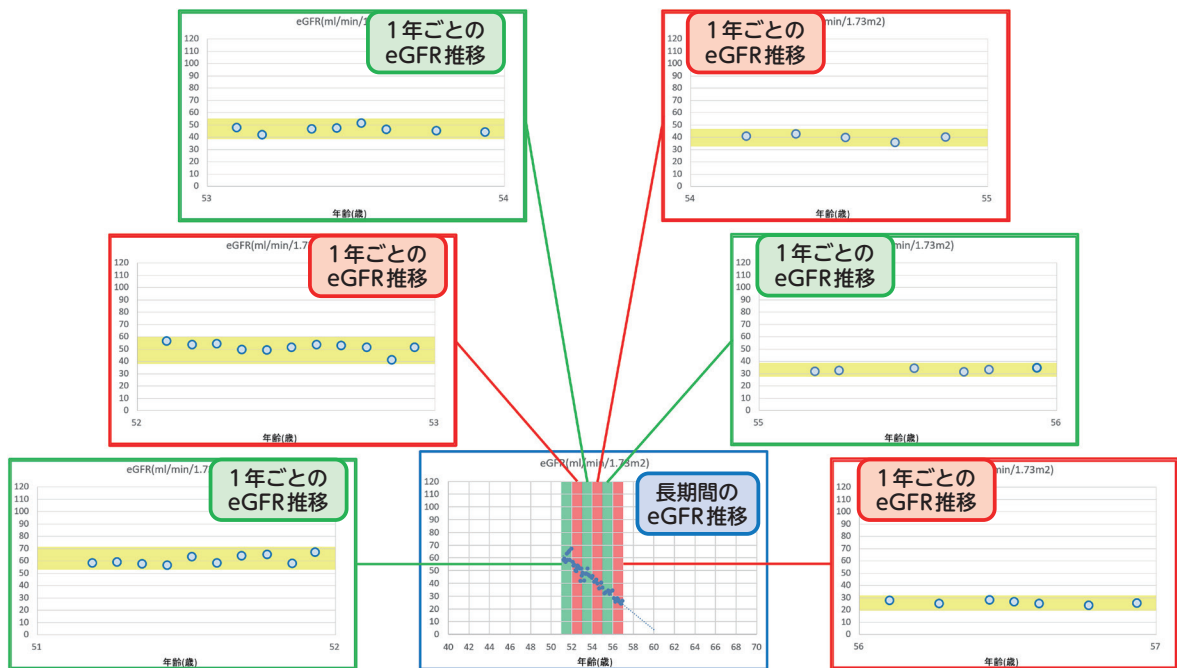
変動しつつもほぼ安定して見える(図4~6と同一症例)

### 図4 長期間のeGFR推移と1年間のeGFR推移の比較



経時的なeGFR低下中(上図)でも、1年間のeGFR推移は横ばいに見える(下図、図3と同一症例・同一期間)

## 図5 長期間のeGFR推移と1年間ごとのeGFR推移の比較

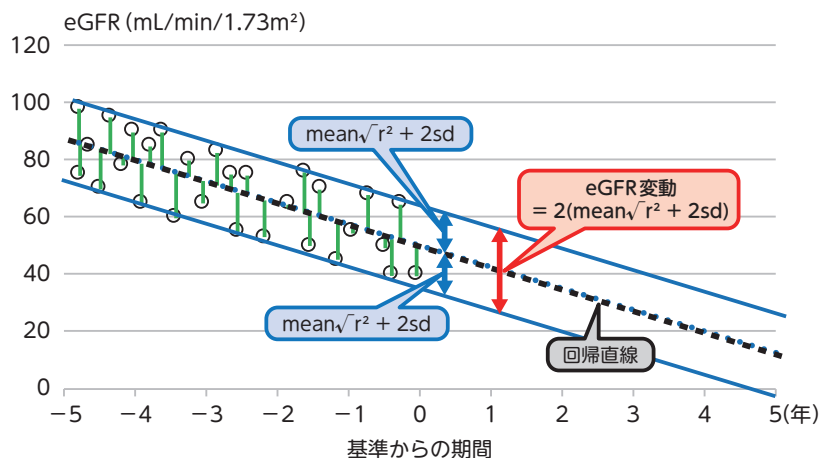


経時的なeGFR低下中のどの1年間を切り取っても、1年間のeGFR推移は横ばいに見える(図3、4と同一症例)  
 $\Delta eGFR - 6.6\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2/\text{年}$ ,  $eGFR$ 変動 $15.4\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$

## 2 eGFR変動

ではなぜ、既存の腎機能観察法では腎予後不良症例に気づくことができなかったのでしょうか。この要因として「eGFR変動」があります。eGFRは医療者の想定より相当大きく変動していることが少なくなく、3年間以上直線的にeGFR低下中の142人の解析結果から、eGFR変動(図6)は中央値 $13.5\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ と大きいことがわかりました<sup>7)</sup>。たとえば、年間eGFRが $5\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ずつ低下している症例(rapid decliner, rapid progression)ですら、1~2年間の観察期間では、その期間におけるeGFR低下量が日々の変動幅に埋もれてしまい、認識する

## 図6 eGFR変動の定義



回帰直線と各eGFR plotにおける回帰残差(r)の二乗平方根の平均値( $\text{mean}\sqrt{r^2}$ )とその標準偏差(sd)を用い  $\text{mean}\sqrt{r^2} + 2\text{sd}$ を回帰直線上下分の2倍したものをeGFR変動と定義

各症例におけるeGFR plot群の回帰直線と、各eGFR plotとの回帰残差(r)を用い、 $(\text{mean}\sqrt{r^2} + 2\text{sd}) \times 2 = eGFR$ 変動と定義

ことが難しいことがわかりました。

eGFR変動中央値  $13.5\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2 > 2$ 年間のeGFR低下量

( $= 5\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2/\text{年} \times 2\text{年} = 10\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ )

健常人におけるeGFR低下速度(eGFR slope,  $\Delta$ eGFR)は $-0.36 \sim -1.0\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2/\text{年}$ とされています。たとえば、**図5**の症例の $\Delta$ eGFRは $-6.6\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2/\text{年}$ で、いわゆるrapid decliner, rapid progressionですが、eGFR変動が $15.4\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ であり、年間のeGFR低下量(の絶対値)よりもeGFR変動幅のほうがはるかに大きいため、1~2年間のeGFR推移の観察では、その経時的低下に気づくことが困難となります。なお、この症例のeGFR変動は平均的で、特に大きいわけではありません。

rapid decliner, rapid progressionの発見

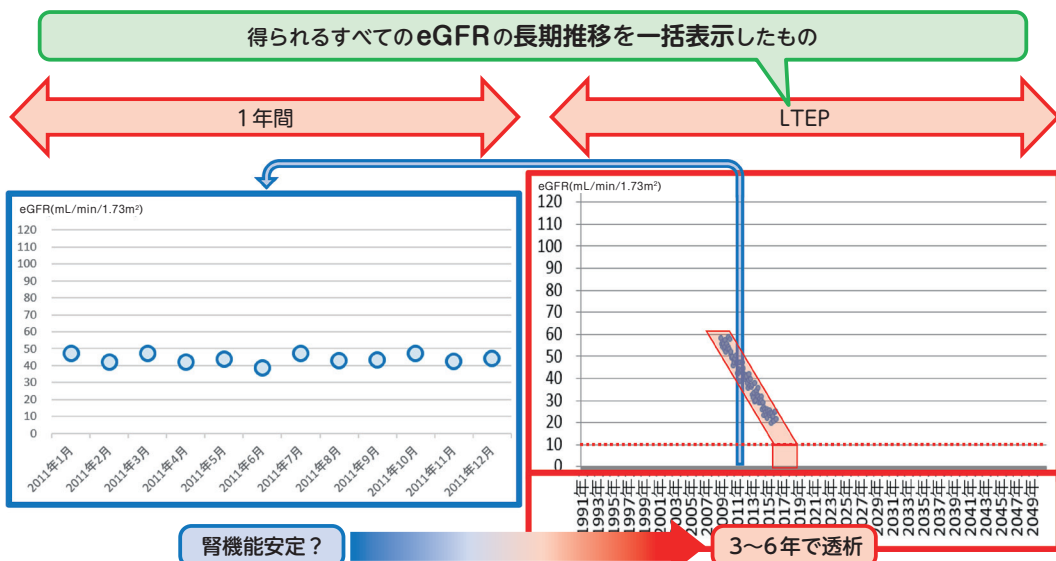
eGFRが年間 $5\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 以上の速度で低下するものをrapid decliner, rapid progressionと呼称します。10年間でeGFRが $50\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 以上低下することになり、非常に腎予後が悪いため、非専門医であっても当然発見すべきもの・当然発見できるものと思われるかもしれませんが、実際には腎臓専門医ですら容易に発見できず、しかもその事実によくの腎臓専門医が気づいていないのが現状です。

### 3 Long term eGFR plot (LTEP)<sup>エルテップ</sup>

eGFR変動が年間のeGFR低下量(の絶対値)よりも大きいため経時的なeGFR低下が長期間見逃されてしまう問題を解決するのが<sup>エルテップ</sup>LTEP(Long term eGFR plot)です。

LTEPは「得られるすべてのeGFRの長期推移を一括表示したもの」と定義され、eGFR変動が大きくても、長期的なeGFR推移を俯瞰的に観察することにより、経時的なeGFR低下を確実に拾い上げることができます(**図7**)。

**図7** LTEPの定義



長期的なeGFR推移を俯瞰的に観察すると、経時的なeGFR低下が明らかとなる

ももとは「Long term 1/Cr plot」としてSCrの逆数の長期間推移を一括表示していましたが、2016年に1/CrをeGFRに置き換えた自作Excel file (LTEP第一世代)に切り替えました。そして、2018年にはデータ入力を自動化したLTEP第二世代へ、2019年にはシステム会社(システム計画研究所/ISP)の協力のもと、eGFRだけではなく、CKDや糖尿病関連腎臓病(diabetic kidney disease:DKD)診療に重要な尿蛋白、尿アルブミン、HbA1c、eGFRcysを併記でき、様々な機能が付加された病院版LTEP第三世代へと発展しています(eGFRcysについては後述)。さらに現在では、多くの臨床検査会社の協力も得て、診療所版LTEP第三世代や、personal health record(PHR)を活用した医師・患者コミュニケーションツールの中で、患者さんのスマホアプリと連携可能なLTEP第二世代の発展版も活用できるようになっています(図8)。

なお、LTEP第一～第三世代の画像については、後述する図34～図37を参照下さい。

### LTEPサービスの提供

病院版LTEP第三世代は「Comlavie LTEP オンプレ」として、診療所版LTEP第三世代は「Comlavie LTEP クラウド」として、システム計画研究所/ISPからサービス提供中です。また、PHRを活用しスマホアプリと連携可能なLTEP第二世代は「MeDaCa PRO」としてメディカルデータカード社からサービス提供中です。

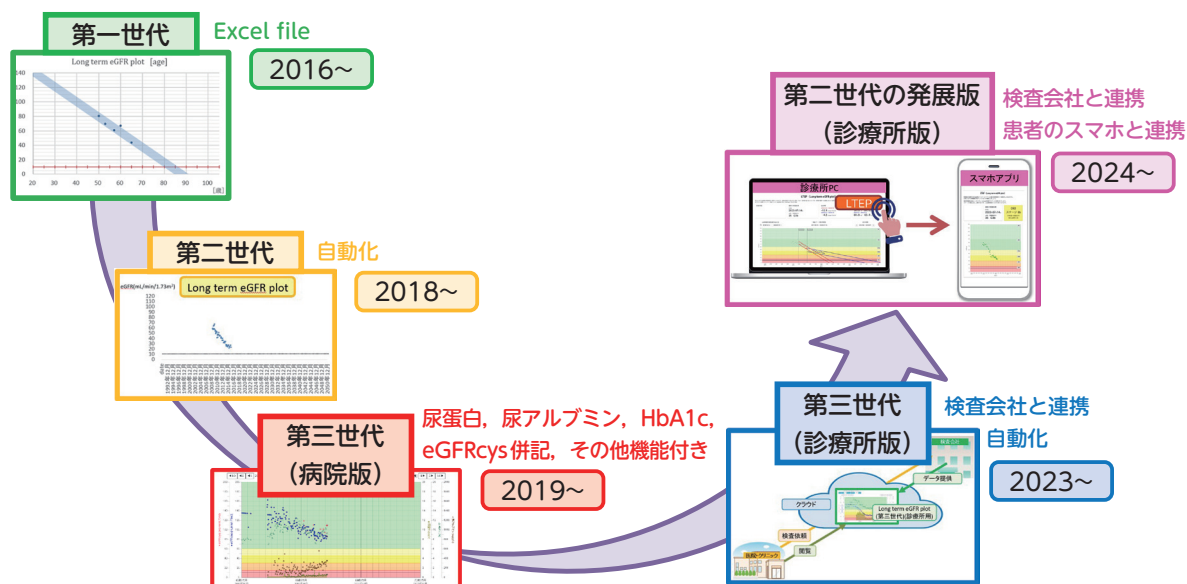
「Comlavie LTEP」



「MeDaCa PRO」



図8 LTEPの発展



第一世代：筆者が自作したExcel file

第二世代：データ入力を自動化したもの

第三世代(病院版)：eGFRだけでなく、CKD/DKD診療に重要な尿蛋白、尿アルブミン、HbA1c、eGFRcysを併記でき、様々な機能が付加されたもの

第三世代(診療所版)：検査会社に依頼したデータを自動的に収集してLTEPを描画するシステムで、機能は病院版とほぼ同等

第二世代の発展版(診療所版)：検査会社に依頼したデータを自動的に収集してLTEPを描画するシステムで、患者さんのスマホアプリと連携可能

## 4 現状のCKD対策の問題点

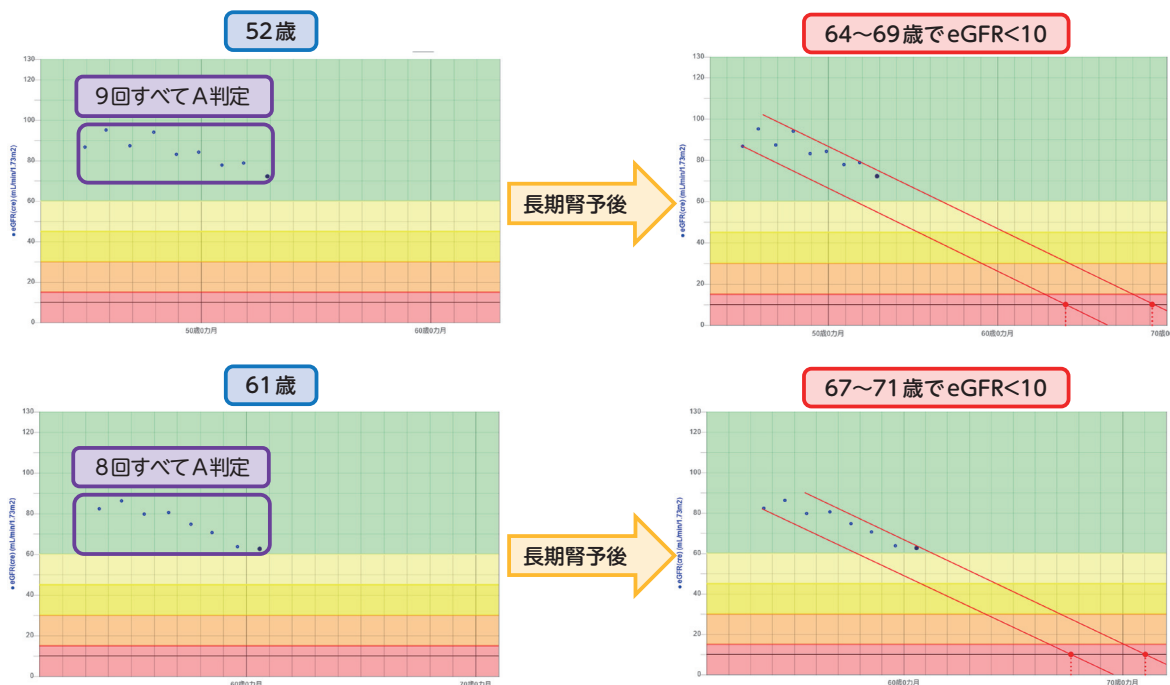
LTEPの概念を理解した上で、現状のCKD対策の問題点を考えます。

### 1 健診・人間ドックの問題

CKDの拾い上げの最前線は健診・人間ドックです。ここでまずスクリーニングされますが、現状の健診・人間ドックの腎機能評価には大きな問題があります。

一般的に $eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ がA判定,  $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ がC判定として要精査となることが多いようです。これはCKDの診断基準に準拠しているものと思われます。しかし、健診・人間ドックを長期間継続受診している症例において、透析に至る速度で腎機能低下中でも、何年もの間「A判定：問題なし」と判定され続けている現状があります(図9)。そして、 $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ となってはじめて「C判定：要精査」となります。この間、回復することのない糸球体数の減少が放置されていたこととなります。これでは何のためのスクリーニングか

図9 長期間の健診・人間ドックにおいてeGFR判定がすべてA判定の腎予後不良症例



長期間の健診・人間ドックで「eGFR値がすべてA判定」であるにもかかわらず、LTEPで評価すると「長期腎予後不良」である症例が多発している(各段右図)

(実症例を模した疑似症例データをComlavie LTEPオプレン(システム計画研究所/ISP)で表示)