

岩本 透析の原腎疾患として重要な糖尿病性腎症と糸球体腎炎では、全身の血圧をコントロールすることによって、糸球体機能低下を抑えることができるのではないかと、分かりやすいお話をいただきました。

#### ●慢性腎疾患の危険因子と集約的治療

岩本 少し血圧にシフトしたお話が続きましたが、ここで改めて慢性腎疾患の危険因子、増悪因子を挙げていただきたいと思います。たとえば糖尿病性腎症ですと、体重、血糖、血圧、脂質などの指標をすべて抑えていこうという考え方でさまざまな大規模スタディの結果が出てきています。そのへんについて、簡単にお話しいただけますでしょうか。

伊藤 糖尿病であれば、血糖はもちろん含まれるのですが、一般的に慢性腎疾患の進行の促進因子として明らかなのは、1つは血圧、もう1つはやはり尿蛋白だと思います。

したがって、治療の基本としては血圧を下げることに、尿蛋白を減らすことに、この2つが非常に大きな臨床的な目標になると思います。それらを達成するためにさまざまなことをやる。たとえば、血圧を下げるには先ほど言われましたようにRA系の抑制薬をしっかり使って、血圧を下げると同時に尿蛋白を減らす。投与量も、単なる普通用量ではなく、尿蛋白が減るように増やしていく、または併用も考えていきます。たとえば利尿薬との併用なども含めて、尿蛋白を1つの臨床的指標として、その減少を目指していただきたいということです。このへんは高血圧診療のガイドライン(『高血圧治療ガイドライン2004』、日本高血圧学会)にも書いてありますので、参考にさせていただきたいと思います。

尿蛋白を減らすためにはほかにも、たとえば蛋白摂取を制限することも有効であるといわれています。なぜならば、蛋白を摂ります

と、糸球体の前の血管が広がり、糸球体の血圧が上昇するということが分かっているからです。

どこまで厳しく制限するかということはまだはっきりと分かっていないと思いますけれども、ある程度の蛋白制限をするということと同時に、今申し上げましたような治療をきちんと行うことが基本ではないかと思うのですね。

岩本 榎野先生が中心となられて、糖尿病性腎症について厳格な治療を行い、腎不全や腎症の進展を抑制しようという研究が始まると聞いているのですけれども。

榎野 われわれの研究の前触れとなりましたのはデンマークのSteno Studyで、早期腎症すなわち微量アルブミン尿を示す患者に対して、チーム医療による集約的治療を行いました。最近、日本で糖尿病療養指導士の制度ができていますけれども、薬物によってただ単に血圧だけを下げ、血糖だけを下げのではなく、積極的・集約的療法として生活習慣を改善する、すなわち食事療法、運動療法によって、降圧や脂質改善をもたらす、腎症の進展を抑制できたのみならず、大血管障害である心血管障害も抑制できました。

今回のDNETT-Japanは、顕性腎症期でチーム医療による集約的治療の効果を検証しようとするものです。これまでは、蛋白尿が1日0.5gとか1gを超えると、腎症はなかなか元に戻らない、進行は止まらないといわれていたのですけれども、今回実際に生活習慣の改善に基づく積極的な治療を行うことによって、腎症の進展を抑えることができないか、場合によっては、良くならないかということで行います(図1)。

従来療法群、集約的治療群の2群がありま

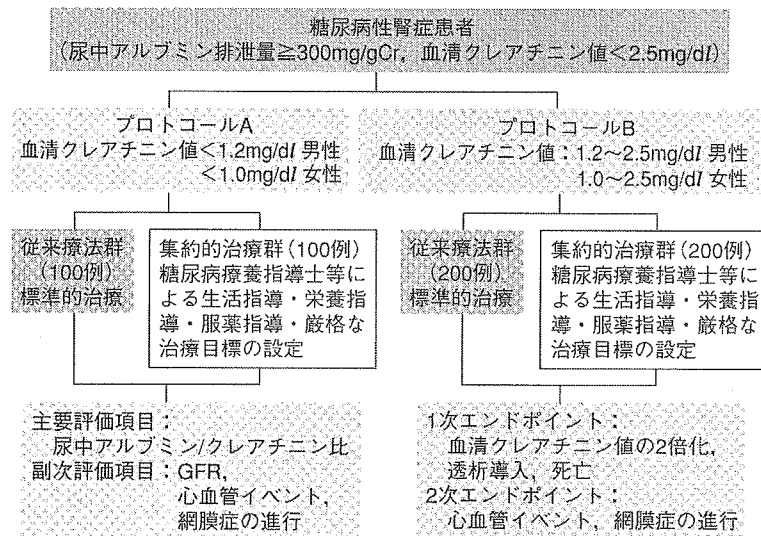


図1 糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療 DNETT-Japan

(横野博史他：最新医学 2006; 61 (1) : 87より引用)

底的にしようということ、HbA1cは5.8%を目標にします。血圧の場合はACEIとARBを使用し、最近注目されている家庭血圧も参考にしながら、コントロールしていきます。脂質もスタチンを使って積極的に下げます。また、栄養士の指導によって、食事療法、特に蛋白制限と塩分制限をしようということです。

おろそかになっているのが服薬指導です。患者さんは必ずしも薬を全部飲んでいないので、そのへんのところも指導していきます。禁煙を含めた生活指導も進めていくなど、チーム医療によって、何とか糖尿病性腎症患者のライフスタイルを変えて、さらに薬物療法を加えて、糖尿病性腎症の進展抑制を目指すものです。

こういったプロトコールを考えて、現在、厚生労働省の班研究として進めています。

岩本 結果はまだ先になるとは思いますけれども、日本でも前向きな集約的治療が始まるというところでお話をいただきました。

## ■ 心血管イベントの発症予防をめざして

### ● 心血管イベントの危険因子としての腎疾患

岩本 CKDそのものが、腎不全の前段階であり、そのリスクが大きいということの認識はもちろんですけれども、それ以上に心血管イベントのリスクが高い群として認識しなければいけないということが、今回の特集の大きなメッセージなのですが、その点に話を移らせていただきます。

伊藤先生は「心腎相関」という言葉を巻頭言のなかで書いていますけれども、そのへんからお話しいただけますでしょうか。

伊藤 CKDという概念が出てきたこと背景として、腎障害があると心血管疾患が起こりやすいということが疫学的に明らかになってきています。

以前から透析患者に心血管疾患が起こりやすいことは明らかでしたけれども、比較的軽いと思われる腎疾患においても、心血管疾患

が起りやすいということは、ぜひ注目しなければいけない点だと思います。

さらにその背景には、動脈硬化性疾患が非常に増えてきているということと、高齢化ということがあると思うのですね。

したがって、腎機能がすでに低下しているとき、また、尿にアルブミンが出ているときには、ほかの血管床にも、かなり動脈硬化が進んでいる可能性があるのではないかと、全身的に相関しているのではないかとというように考えられるわけです。

特に心血管イベントの観点から動脈硬化疾患を考えますと、腎動脈の狭窄が非常に増えてきているのです。腎動脈狭窄の場合には、広げてあげることによって腎機能を保護することもできます。ただし、腎機能がすでに悪くなった人たちにそれをやっても、心血管事故の発症を抑制することができないということも明らかになってきています。特に、腎動脈狭窄をもっている方は心血管事故が起こるリスクが非常に高いということが明らかです。腎臓の動脈硬化も、他の全身の動脈硬化もきちんと評価することが慢性腎疾患においては重要であると思うのです。

ちなみに腎動脈狭窄に関しては、高齢者である、推定GFRが60以下である、血圧がコントロールしにくい、糖尿病がある、他の血管合併症が起こる、これらの5つのうち3つぐらいが該当すれば、一度はスクリーニングを考えたほうがよいと思います。といいますのは、狭窄が進むと、心不全、腎不全が起こり、きわめて予後が悪いことが分かっているからです。

岩本 腎疾患をもった患者を診ていく場合には、心血管イベントを起こさないように、心機能のほうも注意深く診ていく必要があるわけですね。

伊藤 そうですね。動脈硬化に対するリスクをきちんと検討し、そのひとつひとつに介入していくことが必要だと思います。最近のLescol Intervention Prevention Study (LIPS)では、腎機能が悪い人ほど、スタチンの効果が大きかったという成績も出ています。

榎野 たとえば糖尿病で考えてみると分かりやすいのですが、糖尿病に特異的なmicroangiopathyの腎症や、必ずしも特有ではない脳・心血管障害のmacroangiopathyがあります。糸球体は血管の塊で、腎臓自体も循環器臓器ですので、腎臓と同時に心血管系の障害が進んでいきます。GFRが低下していけば、心血管系のイベントを起こしやすく、特にGFR60未満になると、さらには末期腎不全であれば心血管障害を起こしやすい。同時に進行してくるということです。

それから先ほども言いましたけれども、全身の血管障害を反映しているのは尿であり、早期の場合はアルブミン尿、進行してくれば蛋白尿をチェックする必要があります。たとえば、高血圧患者でも蛋白尿、アルブミン尿のある人は心血管系イベントを起こしやすいので、必ず尿検査をしてリスクを予知する必要があります。

また、ACEIやARBで微量アルブミン尿や蛋白尿を減らすことが、心血管病リスクを減らすことにもつながっていくと思います。

伊藤 榎野先生が最後にお話しされたことは非常に重要で、尿蛋白を減らすことにより心血管事故の発症を抑制することが大規模臨床研究で明らかにされてきています。尿蛋白の定量を、腎疾患だけでなく、全身の心血管リスクを減らすための重要な臨床指標として活用していただくことが有効かと思います。

#### ●腎不全患者の心血管疾患

岩本 心血管イベントの危険因子としての

腎疾患，そのマーカーとして，微量アルブミン尿が重要ではないかというお話をいただきました。逆に今度は腎不全患者，たとえば透析に至る手前，保存期の腎不全患者は，腎不全そのもので亡くなるよりは，心筋梗塞や脳梗塞を起こすことが少なくないわけです。下条先生と木村先生から，簡単にお話したいと思っています。

下条 CKDのステージが上がるにしたがって，心血管イベントの頻度，死亡頻度，あるいは入院というイベントの発生率は高くなるというエビデンスが，数年前から欧米で多く出ています。画期的だったのは，2003年に出たAHAのステートメント(*Circulation* 2003; 108: 2154—2169)，NKFとAHAからのステートメント [*Am J Kidney Dis* 2003; 39 (Suppl 2): S17—S31] で，非常に驚かされました。

一方，透析患者では死亡原因の約50%が心血管系の疾患ということが日本透析学会の統計調査からも指摘されており，腎不全患者の心血管イベント発症率の重要性は広く認識されつつあると思います。

特に保存期に関してはわが国ではほとんど研究がなされておらず，唯一あるのは最近発表された福岡県久山町の結果 (*Kidney Int* 2005; 68: 228—236) だと思っています。これをみますと，住民2,634人を12年間追跡調査して，そのなかで225人がCKDでした。その5年後のイベントをみると，GFRが30以下の方は明らかに心血管イベント発症率が有意差をもって高かったのです。わが国でも欧米と同じように，透析以前の患者において，GFRの低下に従って心血管イベント発症率が高くなるということが明らかになりました。

注目すべきことは，2004年Keithらが発表 (*Arch Intern Med* 2004; 164: 659—663) したように，CKDの患者が末期腎不全になる前に心血

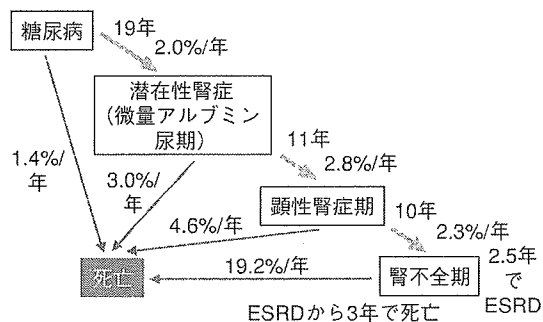


図2 2型糖尿病性腎症の natural history  
UKPDSに参加した5,097例を平均10.4年間follow-up.  
(Adler AI, et al: *Kidney Int* 2003; 63: 225—232より引用)

管イベントで死亡するという事実が，実際には日本でも多いのではないのでしょうか。

CKDを早く想起して，心血管系イベントの予防を含めた治療介入が必要であろうと思います。

木村 少なくとも糖尿病性腎症については，わが国でも腎機能低下に応じて心血管事故を起こしやすくなるということが臨床経験としても明らかなのではないかと思っています。

イギリスのUKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) のサマリー (図2) をみると，糖尿病患者は年間2%ずつ微量アルブミン尿が出てきて，平均19年で潜在性腎症に移行します。潜在性腎症になってしまうと，年間2.8%ずつ顕性蛋白尿が出現し，11年で顕性腎症期へ移行します。顕性腎症期に移行してしまうと，年間2.3%ずつ血清クレアチニンが2mg/dlを超え，平均10年で腎不全に陥る。一旦2を超えてしまうと，平均2.5年で末期腎不全 (ESRD) に陥ってしまう。

腎症の自然歴は今までも知られていたのですけれども，同時に心血管事故で死亡する確率をみてみると，糖尿病患者では腎症がなくても年間1.4%なのですが，微量アルブミン尿が出てくると3%，つまり顕性腎症に移行する2.8%と同等以上の確率で心血管事故を

起こして死亡するのです。

顕性蛋白尿になってくると、今度は2.3%で腎不全に移行する、そのちょうど2倍の4.6%の確率で心血管事故で死亡する。腎不全で血清クレアチニンが2を超えてしまうと、年間19.2%の確率で心血管事故を起こしてしまう。末期腎不全に至ってしまうと、平均3年で全例死亡するというようなことが分かってきています。

つまり、微量アルブミン尿よりも顕性蛋白尿、顕性蛋白尿よりも腎機能障害、腎機能障害よりも末期腎不全というような腎機能低下の関数として、心血管事故が非常に多くなってきており、「CKDが心血管リスク」として重要視される大きなきっかけを作ったのが糖尿病だと思います。

最近、われわれは興味あるデータを発見したのですが、腎生検で確認した腎症の患者では、GFRが低下するほど、日中よりも夜間の血圧が上がってくる、Na排泄が増加してくる。尿蛋白すら、夜間がメインになってくるのです。健常人では、日中に比べると、夜間の腎機能が60~70%まで休めるようになっているわけです。けれども、腎機能が低下してくると、日中だけの腎機能では老廃物、Naを排泄しきれなくなり、夜間も血圧を上げてGFRを増やさないと、老廃物、Naを排泄することができなくなってきていると考えられます。その結果、腎機能低下の関数として、夜間血圧が上昇してくると想定されます。

これまでのところ腎機能低下の関数として心血管事故を起こさせる有力な仮説がなかったわけですが、腎機能が低下するにつれます

ます夜間の血圧が上昇するとの考え方は、心腎相関を説明する有力な仮説になるのではと考えています。

先ほど下条教授がおっしゃったように、透析患者という極端な例では心血管事故が多い、という事実はわが国でも以前から報告されており、剖検例に限っても、透析患者の死因の半分が心血管事故であることが明らかにされています。

もう1つ、先ほど伊藤教授がおっしゃった虚血性腎症でも、明らかに腎機能の関数として心血管事故が高いことがわれわれの検討で分かっています。したがって少なくとも糖尿病性腎症や腎動脈狭窄に基づいた虚血性腎症、それに末期腎不全については、わが国でも腎機能低下の関数として心血管事故が高くなっているのではないかと推測します。

ただし、糸球体腎炎でも腎機能低下の関数として心血管事故が増加するという手ごたえは臨床上ない、というのが私の実感です。今後の詳細な調査が期待されるところです。

伊藤 脳と心臓を守るために腎臓を保護しましょう、ということになりましょう。

岩本 本日は、CKDの定義、診断から始まりましてCKD患者をフォローして腎不全をいかに防ぐかということと、後半ではCKD患者は心血管イベントを発症する集団であるという観点から治療を進めていただきたいということを、腎の専門家の先生方に詳しくお話いただきました。

お忙しいなかお集まりいただきありがとうございました。

### 糖尿病性腎症で 全国規模の治療 軽減へ研究始める

薬だけでなく食事などの生活指導に積極的に取り組んで糖尿病性腎症を軽減させようという研究「DNETT-Japan」が全国の百二十の医療施設を結んでスタート

した。集約的治療と呼ばれる、厚生労働省の研究事業の一つ。主任研究者は岡山大学の植野博史教授で、約四年半かける。

糖尿病性腎症は糖尿病に伴う腎臓の障害。研究では同意を得た二十一〜七十歳の糖尿病患者六百人を二つのグループに分け、従来の治療法と集約

的治療の結果を比較する。集約的治療では薬を投与するとともに、食事などの生活指導で血圧や血中の脂質を厳密に管理する。医師のほか薬剤師や看護師、栄養士などが治療チームに加わるのが特徴だ。

糖尿病性腎症が進むと人工透析に頼ることになる。二〇〇四年の日本の

透析患者数は約二十五万人だが、うち四一・三％は糖尿病性腎症が原因とされている。