

子に地域差が存在して、それらの因子がどの腎疾患にも共通に働いているから、異なる原腎疾患にもかかわらず、同じ地域差が発現していると考えざるをえないと思います。

私を知る限り、日本全体をみて、先ほどのステージ分類ごとにどの程度の患者数が存在しているのかということは、これから明らかにしていこうというところだと思います。

2005年の日本腎臓学会総会で、CKDの小委員会から発表されたデータによれば、推定GFRで検討してみると、米国の分布は大体GFR100ml/分/1.73m²を中心とする正規分布をしているのに対し、わが国では大体70ml/分/1.73m²をピークとした分布をしている。国際的なGFR60ml/分/1.73m²をcutoffとしてみると、何と全国民(成人)の20%がCKDとなる。ステージ分類でいうと、ステージ3以上のCKDが成人の20%を占めることになってしまう。

つまり、米国ではステージ3が4.3%とされているのに比べて、日本ではきわめて多いことになってしまいます。わが国で米国と同様にGFR60未満でCKDと定義すること自体が妥当であるかどうか、今後検討しなければいけない問題だと思います。

岩本 私どもの糖尿病センターで糖尿病患者に限定して各ステージの分布をみたところ、ステージ1よりも2のほうが非常に多いという分布になりました。GFRの分布が米国と日本で違うからでしょうか。これは補正したうえでの計算ですので、今後検討していかなければいけないと思いますが、何かご意見はありますか。

伊藤 日本腎臓学会が出したMDRD式の問題点は、腎機能が良好な例では計算式で得られた値が本来の値より低くなってしまいます。実際は90、100あるのに、80とかの

低い値として算出されてしまいます。

ですから1、2というようなステージを知るためには、このMDRD式は使用できないのです。今回の調査ではGFR60以下をできるだけ正確に判定するために補正式を作ったので、ステージを知るためにはむしろCockcroft-Gault式のほうがよいかもしれません。

先ほど木村教授のお話にありましたように、日本人成人の約20%近くがステージ3以上ということが、本当に正しいかどうか。さらにもう1つの問題は、年齢別にみますと、70歳代、80歳代の人ほとんどがステージ3以上ということになってしまうことです。高齢社会を調べる場合には非常に大きな影響があると思います。

榎野 私もその小委員会のメンバーに加わっていたのですが、MDRD式は日本人に本当に使えるかどうか、確か中国でも、日本と同様にMDRD式を用いてGFRが低値になっているデータが出てきています。MDRD式は、もともと米国人に当てはめた式で東洋人に合うかどうか。また、米国ではステージ3以降が心血管系のリスクファクターになるということですが、日本人で60を切っている人にとって、実際に心血管系のリスクファクターになっているか見極めていけないといけない。今後そのような検討が必要になると思います。

■腎不全の進展予防をめざして

●慢性腎疾患の進展機序

岩本 腎臓に何らかの異常がある患者をフォローしていく場合、何と言っても、いかにして腎不全にならないようにするかという治療を考えたいと思います。このへんで、腎不

全への進展予防に話を移していきたいのですが、伊藤先生、慢性腎疾患が進展する機序について、原疾患によって違うかもしれませんがお願いいたします。

伊藤 原疾患によって違うところはもちろんあります。たとえば糖尿病と腎炎では免疫の機序が関係するかどうかというような、大きな違いがあります。しかし、Brenner(ハーバード大学教授)たちは血行動態が非常に重要であるという説を出していきまして、たぶん正しいということになっています(Kidney Int 1996; 49: 1744—1777)。

先ほど木村教授が言われましたように、糸球体の障害が起こりますと、残っている糸球体がそれを代償するように働くわけですね。今まで100人で働いていたのが50人になる。しかし、同じ分だけ仕事をしなければいけないので、1人が2倍の仕事をするということになるわけです。そうしますと、GFRを保つために濾過面積を増やす、糸球体の血圧を上げる、また肥大するということが起こります。糸球体の血圧が上がると、当然、糸球体内の組織障害が起こってきて、糸球体が損傷を受けていくというようなことになります。これに対して、血圧が高いことも寄与することになります。

もう1つは糸球体の血圧が高くなり尿蛋白が出てきますと、尿蛋白が尿細管を流れていく間に、特に近位尿細管がその蛋白を処理しようと、いろいろなプロセスを起こします。そのときに蛋白の負荷が多くなりますと、炎症反応が起こってきて、尿細管間質がやられてくる、すると循環も障害される、というように悪循環に陥っていくことが分かっています。

その過程におきまして、たとえばアンジオテンシンIIなどは、輸出細動脈を収縮させて

糸球体血圧を上げる、炎症反応を増幅させる、さらに糸球体や血管系、尿細管系でも酸化ストレスをたくさん作るというようなさまざまな悪さをしまして、腎障害が坂を転がるように進行していきます。

このようなことがさまざまに関係して糸球体障害が起こっています。

岩本 先ほど話題になりましたように、糸球体には予備能といえますか、かなりキャパシティがあるということですね。それで何らかの機転があつて、腎障害が進んでいく過程では、むしろ代償機転が働くわけですが、それが逆に増悪的に働くといえますか、悪循環になりうると理解してよいですか。

伊藤 今まではそれ相応の仕事をしていたのが、ひとつひとつに対して過剰負荷がかかって、そのために破綻していくということではないかと思います。

岩本 原疾患にかかわらず、基本的なところを糸球体機能、あるいは間質も含めてお話しいただきました。

●慢性糸球体腎炎の治療

岩本 次に原腎疾患別に、特に治療という観点にシフトしてお話をいただきたいと思えます。慢性糸球体腎炎、これは病気そのものとしてはいちばん多いと思うのですが、その治療について、下条先生、お話しいただけますでしょうか。

下条 原発性の糸球体腎炎のなかで慢性に経過するものを慢性糸球体腎炎と呼んでいるわけですが、以前は透析を導入する患者の大部分が原発性の慢性糸球体腎炎でした。最近は糖尿病性腎症がいちばん多くなってきたのですが、慢性糸球体腎炎の重要性は現在も依然として変わらないと思えます。

診断は、尿蛋白の出現や血尿、あるいはそれらの両者の出現がスタートになるわけです

けれども、1番のポイントは病理形態学的にどういった病変を示すかということです。病理形態学的診断には腎生検はどうしても必要です。

特にIgA腎症が慢性糸球体腎炎の3割ないし4割を占めて、重要な疾患として位置付けられます。

最近では高齢者が増えてきていますので、高齢者特有の糸球体腎炎、たとえば膜性腎症とか急速進行型の腎炎というものを念頭におくことが大切です。それらの確定診断にはやはり腎生検が必須です。

さて、慢性糸球体腎炎の治療には3つの柱があります。1番は生活の規制、2番目は食事療法、3番目が薬物療法です。ここで強調したいのは、食事療法では蛋白と食塩の制限が大切であることです。それ以上に重要なのが血圧のコントロールです。糸球体腎炎のいかなるステージにおいても、血圧コントロールはきわめて重要で、強調しすぎることはないと思います。

腎炎そのものの治療は、現在では副腎皮質ステロイド薬が主流で、早期にしっかり適切な量を使うというのが一般的です。できるだけ長期間使う、副作用をコントロールして治療する、それらに加えて最近では腎保護薬として知られるACEI（アンジオテンシン変換酵素阻害薬）やARB（アンジオテンシンII受容体拮抗薬）をできるだけ早い時期に適切に使っていくことが、糸球体腎炎における治療の基本です。

岩本 慢性糸球体腎炎の治療について付け加えることはありますか？

伊藤 実地医家の先生方のための情報として、腎炎の診断と治療は専門の医師にまづきちんとやっていただくということが第1だと思います。そのあとのフォローを実地医家

の先生方にやっていただく、そして、どういうポイントでもう一度専門の医師に診てもらえるのかなどをあらかじめ取り決めて、病診連携をきちんと行うということが、腎炎の治療成績と、患者の予後を良くするためには非常に大切なことだと思います。

岩本 多くの実地医家の先生にとって、腎疾患の患者を腎臓の専門家にお診せする時期は相当腎不全が進んでから、さらには透析が近いと思ってからというケースが少なくありません。その段階では、透析専門医に紹介するということになりかねないわけです。そうではなくて、原疾患の診断も含めて、適切な時期に専門家の意見を求めたうえで長期的に管理していくことが大事ではないかと思えます。

下条 早い時期に脱落しないように、長期に管理するということが重要です。

岩本 自覚症状がない病気だけに、放置してしまうことがしばしばあるのですね。

榎野 そうですね。以前は、腎疾患にはあまり良い治療法がなかったというイメージが強いので、蛋白尿、血尿が出ている間はつい経過観察してしまう。やはり蛋白尿、血尿がある時点で専門家に紹介していただいて、必要があれば腎生検をさせていただき、そのあとは実地医家の先生方にフォローしていただく。もう1つは、蛋白尿が多い患者は進行する可能性が高いということを認識していただいて、そういう症例は特に早めに紹介していただくことが必要です。

伊藤 腎疾患の特徴として注意すべきは、軽い尿異常はあるが無自覚である、という長い時期があって、その後尿蛋白が増加し、急速に腎機能が悪くなり、自覚症状が出てきたときにはもう透析が間近い、というケースが多いことなのですね。

ですから、無自覚のときに適切な診断をし、治療を開始することがとても大切だと思います。一部の腎炎は根治できる可能性もありますので、上手に病診連携をしていただくことがいちばん大切ではないかと思います。

木村 早期であれば回復させることができるという時代になってきているのです。早期を重視するスタンスは、一次予防の戦略として重要と思うのです。

●糖尿病性腎症の早期診断と治療

岩本 同じことは糖尿病性腎症についてもいえると思うのですが、透析に新たに入る患者のなかではいちばん多く、1998年には第1位になりました。槇野先生、診断と治療に重点を置いてお話しください。

槇野 糖尿病性腎症がなぜ増えているかという点、糖尿病は増えているけれども医療機関にかかっていない患者が多いことです。われわれ医師として大事なものは、腎症の早期診断をして、目標の血糖、血圧にきちんと管理することではないかと思います。

実は、2005年の秋に日本腎臓学会と日本糖尿病学会とでつくっている糖尿病性腎症合同委員会から「糖尿病性腎症の新しい早期診断基準」を発表し、それぞれの学会誌に掲載しました(糖尿病 2005; 48: 757—759, 日腎会誌 2005; 47: 767—769)。

臨床現場に即して、随時尿、スポット尿で診断することになりました。同時に尿中のクレアチニン濃度も測ってアルブミン・クレアチニン比を測定するものです。その値として30~299mg/gCrを微量アルブミン尿としようということになりました。この検査値は変動しやすいので、3回測って2回陽性であれば間違いはないということにしました。さらに、false positive といいますか、他の病態や条件、たとえば高血圧、肥満、メタボリックシンド

ロームでも、微量アルブミン尿を呈することがあるということも分かりました。

また、過度な運動、過労、感冒、血糖が非常に高い、そういった場合にはアルブミンは高値となり変動しやすいので、再検討する必要があります。

まず尿試験紙で測ってみて、蛋白尿が陰性であっても、次にはアルブミン尿をみて早期診断をする。これがいちばん大切だと思います。

診断で注意すべき場合として、蛋白尿が多い患者が突然来院することがあります。このように今までの経過がよく分からない場合は、眼底等を見て、網膜症や神経障害が進んでいれば、糖尿病性腎症の可能性が高いということになります。とにかく尿検査をすることが大事になってきます。

それから、糖尿病性腎症には先ほどのCKDと同じように病期分類があり、これも1期から5期になっていますが、CKDの分類とは一致しません。

岩本 糖尿病性腎症の病期別の治療方針はどのようになっていますか。

槇野 糖尿病性腎症の場合は早期腎症が第2期ということで、この時期の治療としては厳格な血糖コントロールと降圧治療が大事です。病期が進んできたら蛋白を摂りすぎないようにする、これらが治療の3本柱になると思います。

早期に診断することと、血糖、血圧をコントロールすることが大切です。血糖コントロールの目標としては、熊本スタディの結果からHbA1cを6.5%未満にする。血圧は、糖尿病があれば130/80mmHg未満、蛋白尿が1gを超えれば125/75mmHg未満が目標です。

もう1つは、蛋白尿が多いとそれ自体が腎障害のリスクになりますので、蛋白尿を減ら

すことが大事で、そのためにいちばん効果があるのはACEIとARBです。糖尿病性腎症にはACEIとARBが第一選択薬になると思います。

●慢性腎疾患と高血圧

岩本 さて、先ほど下条先生のお話でも、CKDの治療においては血圧のコントロールが重要であるということでした。次に慢性腎疾患と高血圧という観点から、いかにして血圧をコントロールしていくかということをも木村先生にお話しいただきたいと思います。

木村 もうすでに下条教授、伊藤教授、横野教授に言い尽くされている感があるのですが、腎臓が悪くなってくると、血圧が上昇してくる。血圧が上昇すると、腎臓の障害が加速されるという、互いに非常に密接な関係があることがよく知られています。

Bakrisらが今までの介入試験をまとめたメタ解析によりますと、血圧が低くなればなるほど、このGFRの低下速度が遅くなるという関係が存在しています (*Am J Kidney Dis* 2000; 36:646—661)。加齢に伴う経年的なGFR低下速度は、健常成人では年間2ml/分程度とされていますから、GFRの低下速度がこの最低レベルに抑制されるのは、全身血圧にして130/85mmHgぐらいではないかと考えられてきたわけです。

MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) という33万人強を16年間フォローアップした大規模なcohort studyにおいても、年間10万人当たりの末期腎不全の発症率は、120/80mmHgという至適血圧レベルにおける発症率と比べてみると、ちょうど130/85mmHgを超えたところから明らかに高まっていることが示されています。

以上のエビデンスに基づいて、腎症における降圧目標としては130/85mmHg、あるいは

血圧のカテゴリー分類が変わったため現在では130/80mmHg未満とし、尿蛋白が1g/日以上であれば、もっと低く125/75mmHg未満がよいと考えられるようになっています。

それはなぜかということですが、先ほど伊藤教授のディスカッションにもあったように、糸球体血圧をみると、全身血圧に依存して上昇する成分と、糸球体の局所の血行動態によって規定される成分とで三次元的に考えることができます。本態性高血圧とか、多発性嚢胞腎では全身血圧がたとえ上昇しても、糸球体血圧は健常人と同じようにautoregulationが保たれるのです。

ところが、腎炎とか糖尿病性腎症ではそのautoregulationが破綻しているため、全身血圧が上昇すると、それがまともに糸球体に伝達されてしまう。全身血圧に依存して糸球体血圧も上昇してしまうという状況が存在するわけです。だからこそ、腎炎とか糖尿病性腎症では全身血圧を130/80mmHg、あるいは125/75mmHgまで積極的に下げてこそ、糸球体血圧を正常化するのです。一方、本態性高血圧による腎硬化症とか多発性嚢胞腎では、むしろ糸球体前の血管抵抗が高まっているので、たとえ全身血圧が高くても糸球体血圧は上がらない。したがって、多発性嚢胞腎や腎硬化症ではそれほど積極的に降圧する必要がないのではないかと考えられます。

われわれのデータでも、腎不全の発症の少ないところはACEIの消費量が多くて、腎不全の多いところはACEIの消費量が少ないという逆相関が存在していました。このデータは、RA(レニン-アンジオテンシン)系を積極的に抑制して降圧することが糸球体血圧を正常化させ、腎保護作用を発揮することを、日本全体をマクロレベルから証明したものとわれわれは考えています。

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、参考にし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、良くなる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群がありますが、集約的治療群では血糖管理を徹



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, 簡単にお話しいただきたいと思います.

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

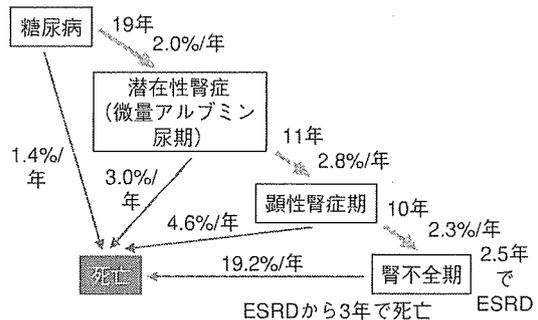


図2 2型糖尿病性腎症の natural history
UKPDSに参加した5,097例を平均10.4年間follow-up.
(Adler AI, et al: *Kidney Int* 2003; 63: 225-232より引用)

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. 潜在性腎症になると, 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えます。

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ます。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しいただきました。

お忙しいなかお集まりいただきありがとうございます、ありがとうございました。