

Table 2 Comparison of GFR among screened subjects in Okinawa and Ibaraki: normal blood pressure and normal fasting plasma glucose

	Ibaraki	Okinawa	P value
Men			
40–49	76.5 (12.9), N = 4,416	77.9 (13.8), N = 5,812	<0.0001
50–59	74.4 (13.5), N = 7,356	74.9 (14.3), N = 5,155	NS
60–69	69.3 (13.6), N = 12,093	70.1 (14.2), N = 4,364	<0.01
70–79	65.7 (14.4), N = 10,095	66.7 (15.0), N = 3,807	<0.001
80 and over	61.4 (15.2), N = 2,174	61.2 (16.2), N = 1,037	NS
Women			
40–49	80.5 (15.3), N = 15,428	85.9 (16.1), N = 8,765	<0.0001
50–59	76.6 (15.0), N = 24,392	80.5 (16.1), N = 8,921	<0.0001
60–69	72.5 (15.0), N = 24,103	74.7 (15.1), N = 7,419	<0.0001
70–79	67.4 (14.9), N = 13,801	68.6 (15.5), N = 5,946	<0.0001
80 and over	61.9 (15.6), N = 2,403	62.1 (19.2), N = 1,847	NS

Table 3 Comparison of the prevalence of low GFR, <45 ml/min/1.73 m² and <60 ml/min/1.73 m² among screened subjects in Okinawa to those in Ibaraki (reference): total screened

	GFR <45	P value	GFR <60	P value
Men				
40–49	2.37	<0.01	0.93	NS
50–59	1.44	<0.01	1.42	<0.0001
60–69	1.10	NS	0.84	<0.0001
70–79	1.29	<0.0001	0.85	<0.0001
80 and over	1.50	<0.0001	1.06	<0.05
Total	1.04	NS	0.76	<0.0001
Women				
40–49	2.1	<0.05	0.65	<0.0001
50–59	2.34	<0.0001	1.40	<0.0001
60–69	0.86	NS	0.56	<0.0001
70–79	1.11	<0.05	0.76	<0.0001
80 and over	1.26	<0.0001	0.95	<0.05
Total	1.27	<0.0001	0.75	<0.0001

Table 4 Comparison of the prevalence of low GFR, <45 ml/min/1.73 m² and <60 ml/min/1.73 m² among screened subjects in Okinawa to those in Ibaraki (reference): normal blood pressure and normal fasting plasma glucose

	GFR < 45	P value	GFR < 60	P value
Men				
40–49	2.28	NS	0.86	<0.05
50–59	1.43	NS	1.47	<0.0001
60–69	1.08	NS	0.84	<0.0001
70–79	1.19	<0.05	0.84	<0.0001
80 and over	1.65	<0.0001	1.00	NS
Total	0.97	NS	0.73	<0.0001
Women				
40–49	2.72	<0.01	0.65	<0.0001
50–59	2.60	<0.0001	1.37	<0.0001
60–69	0.71	<0.01	0.53	<0.0001
70–79	1.01	NS	0.73	<0.0001
80 and over	1.14	NS	0.92	<0.05
Total	1.18	<0.001	0.72	<0.0001

enzymatic method to measure serum creatinine. The enzymatic method is more precise and accurate than the Jaffe method, which usually overestimates serum creatinine due to interference from the non-creatinine chromogen. Nevertheless, we further confirmed that the difference is still evident when using the original Japanese Society of Nephrology GFR estimation equation (S. Matsuo et al., personal observation).

The strengths of the present study were as follows: (1) eGFR was calculated using the serum creatinine value after calibration and standardization, (2) both cohorts were large enough to compare by age and sex, (3) CKD prevalence was also evaluated using the two equations currently available in Japan.

There were some limitations of the present study: (1) Serum creatinine was not measured at a single laboratory,

although assay methods of the participating laboratories were evaluated by standard samples from the Cleveland Clinic and the inter-laboratory coefficient of variation was very small (0.88%), (2) The formula for estimating GFR was developed using CKD patients; therefore, it is not applicable to a healthy population. In particular, underestimation is possible in those with an eGFR of more than 60 ml/min/1.73 m² [6]. Serum creatinine concentration is affected not only by GFR, but by various other factors as well, such as muscle mass, sex, race, diet, drugs, and tubular function. Ideally, the clearance of exogenous GFR markers, such as inulin, should be measured for GFR estimation, but the method is time-consuming and difficult and is not feasible for community-based screening. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) group has initiated an action to improve clinical practice by

introducing GFR estimating equations that were developed for a large cohort of a variety of racial and other groups for international comparisons [27–29]. Asian populations, including the Japanese, generally have low muscle mass and low protein intake, which could impair the performance of the MDRD study equation, (3) Clinical information, such as inflammation, nutritional status, or drug treatment, was not included in the registry data.

In conclusion, the findings of the present study revealed that there are significant regional differences in CKD prevalence among screened subjects in Japan. Although, our results may need to be confirmed in other parts of Japan. Reasons for the difference in CKD prevalence remain speculative. Generally, people in Okinawa are short in stature and have a larger body mass index. Lifestyle habits, such as smoking, drinking, and exercise among people in Okinawa also differ from those in Ibaraki. The observed differences in ESRD prevalence might be at least partly due to the difference in the CKD prevalence. Further studies on CKD progression and background demographics in the two cohorts are warranted.

Acknowledgments We thank Dr. Steven Lesley for his kind efforts in coordinating the exchange of samples with Dr. Van Lente's laboratory. We thank Drs. Shigeo Hara, Toshiki Moriyama, Yasuhiro Ando, Hideki Hirakata, Kenji Wakai, Ichiei Narita, Yutaka Kiyohara, and Yoshinari Yasuda for modifying the MDRD study equation. Fuji Yakuhin Co. Ltd kindly provided us the data regarding the clinical trial of inulin clearance.

Conflict of interest statement We have no conflict of interest.

References

- Nakai S, Wada A, Kitaoka T, et al. An overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2004). *Ther Apher Dial.* 2006;10:476–97.
- Kimura Y, Takishita S, Muratani H, et al. Demographic study of first-ever stroke and acute myocardial infarction in Okinawa, Japan. *Intern Med.* 1998;37:736–45.
- Kurokawa K. Salt, kidney and hypertension: why and what to learn from genetic analyses? *Nephron.* 2001;89:369–76.
- Tanaka H, Shiohira Y, Uezu Y, et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. *Kidney Int.* 2006;69:369–74.
- Tozawa M, Iseki C, Tokashiki K, et al. Metabolic syndrome and risk of developing chronic kidney disease in Japanese adults. *Hypertens Res.* 2007;30:937–43.
- Imai E, Horio M, Nitta K, et al. Modification of the MDRD study equation in Japan. *Am J Kidney Dis.* 2007;50:927–37.
- Imai E, Horio M, Nitta K, et al. Estimation of glomerular filtration rate by the MDRD equation modified for Japanese patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2007;11:41–50.
- Imai E, Horio M, Iseki K, et al. Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in Japanese general population predicted by MDRD equation modified by a Japanese coefficient. *Clin Exp Nephrol.* 2007;11:156–63.
- Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, et al. Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney Int.* 1996;49:800–5.
- Iseki K. The Okinawa screening program. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(Suppl 2):S127–30.
- Ishida K, Ishida H, Narita M, et al. Factors affecting renal function in 119 985 adults over three years. *QJM.* 2001;94:541–50.
- Irie F, Iso H, Sairenchi T, et al. The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int.* 2006;69:1264–71.
- Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int.* 2007;71:159–66.
- Usami T, Koyama K, Takeuchi O, et al. Regional variations in the incidence of end-stage renal failure in Japan. *JAMA.* 2000;284:2622–4.
- Usami T, Nakao N, Fukuda M, et al. Maps of end-stage renal disease and amounts of angiotensin-converting enzyme inhibitors prescribed in Japan. *Kidney Int.* 2003;64:1445–9.
- Furumatsu Y, Nagasawa Y, Hamano T, et al. Integrated therapies including erythropoietin decrease the incidence of dialysis: lessons from mapping the incidence of end-stage renal disease in Japan. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:984–90.
- Perkovic V, Cass A, Patel AA, et al. High prevalence of chronic kidney disease in Thailand. *Kidney Int.* 2008;73:473–9.
- Coresh J, Byrd-Holt D, Astor B, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among US adults, 1999–2000. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:180–8.
- Zuo L, Ma YC, Zhou YH, et al. Application of GFR-estimating equations in Chinese patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:463–72.
- Coresh J, Astor B, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:1–12.
- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *J Am Med Assoc.* 2007;298:2038–47.
- Iseki K. Chronic kidney disease in Japan. *Int Med.* 2008;47:681–9.
- Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, et al. Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:151–7.
- Ritz E. Is the renal risk of adults determined in utero? *Kidney Int.* 2007;72:667–8.
- Levey A, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145:247–54.
- Murthy K, Stevens L, Stark P, et al. Variation in the serum creatinine assay calibration: a practical application to glomerular filtration rate estimation. *Kidney Int.* 2005;68:1884–7.
- Levey AS, Atkins R, Coresh J, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives—a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 2007;72:247–59.
- Hallan S, Coresh J, Astor B, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2275–84.
- Uhlir K, MacLeod A, Craig J, et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006;70:2058–65.

Carbamylated Erythropoietin Improves Angiogenesis and Protects the Kidneys From Ischemia-Reperfusion Injury

Ryoichi Imamura,* Masayoshi Okumi,* Yoshitaka Isaka,†§ Naotsugu Ichimaru,* Toshiki Moriyama,‡§ Enyu Imai,§ Norio Nonomura,* Shiro Takahara,† and Akihiko Okuyama*

*Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka 565-0871, Japan

†Department of Advanced Technology for Transplantation, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka 565-0871, Japan

‡Health Care Center, Osaka University, Osaka 560-0043, Japan

§Department of Nephrology, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka 565-0871, Japan

Several studies have shown that erythropoietin (EPO) can protect the kidneys from ischemia-reperfusion injury and can raise the hemoglobin (Hb) concentration. Recently, the EPO molecule modified by carbamylation (CEPO) has been identified and was demonstrated to be able to protect several organs without increasing the Hb concentration. We hypothesized that treatment with CEPO would protect the kidneys, partly due to the increased peritubular capillaries. The therapeutic effect of CEPO was evaluated using an endothelial tube formation assay *in vitro*, and a rat ischemia-reperfusion injury model *in vivo*. EPO treatment showed the tendency of increased tube formation, while CEPO treatment induced more capillary-like formation than EPO. Ischemia-reperfusion-induced kidneys exhibited characteristic nuclei of apoptosis in tubular epithelial cells with decreased peritubular capillaries, while EPO treatment inhibited tubular apoptosis with preserved endothelial cells. Moreover, CEPO-treated kidneys showed minimal tubular apoptosis with increased peritubular capillary endothelial cells. In conclusion, we identified a new therapeutic approach using CEPO to protect kidneys from ischemia-reperfusion injury by promoting angiogenesis.

Key words: Angiogenesis; Carbamylated erythropoietin; Ischemia-reperfusion injury; Kidney; Apoptosis

INTRODUCTION

Erythropoietin (EPO) is a glycoprotein hormone secreted from the kidney in response to hypoxia and anemia (13). The primary function of EPO is to promote proliferation, differentiation, and survival of erythroid progenitors in the bone marrow. Therefore, EPO is widely used for the treatment of anemia-associated chronic renal failure. Commonly, chronic renal hypoxia with subsequent tubulointerstitial injury leads to end-stage renal failure (16). In contrast, early treatment with EPO slows the progression of renal failure (17). However, the chronic administration of EPO also increases hemoglobin (Hb) levels, which may have protective effects on the tubulointerstitium.

Recently, a broader concept of EPO as a tissue-protective molecule has emerged. EPO has been found to protect the kidney from ischemic (15,19,23) or toxic insults (20). In the kidney, a potential role for the nonhematopoietic activities of EPO was first suggested by the

identification of the EPO receptor (EPO-R) protein that is expressed throughout the kidney, including both proximal and distal tubular cells (4). However, the affinity of these receptors (~1 nM) is well below the normal plasma EPO concentration (1–10 pM). Therefore, EPO's cytoprotective effect may require higher doses than those used to treat anemia. In animal studies, relatively high doses of EPO (up to 5,000 IU/kg) have been used. It is conceivable that such amounts could produce serious adverse clinical sequel, such as hypertension and thrombosis related to hematocrit increases. Recent clinical trials have suggested that higher doses of EPO are likely to be associated with adverse effects (11).

Recently, a second receptor for EPO that mediates EPO's tissue protection has been identified as consisting of the EPO-R and the β -common (CD131) receptor (C β -R). The EPO modified by carbamylation [carbamylated EPO (CEPO)] is reported to signal only through this receptor and not through the homodimeric EPO-R (14). It has been shown that CEPO does not stimulate erythro-

Received February 5, 2007; accepted September 30, 2007.

Address correspondence to Yoshitaka Isaka, M.D., Ph.D., Department of Advanced Technology for Transplantation, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Suita, Osaka, 565-0871 Japan. Tel: +81-6-6879-3746; Fax: +81-6-6879-3749; E-mail: isaka@att.med.osaka-u.ac.jp

poiesis, but that it prevents tissue injury in spinal cord neurons (14,18) and cardiomyocytes (5,6). More recently, we demonstrated that treatment with CEPO could protect the kidney from tubular apoptosis that occurs after ischemia-reperfusion (I/R) injury and, thereby, inhibit subsequent tubulointerstitial fibrosis (12).

In cultured neonatal microvascular endothelial cells, EPO was shown to stimulate proliferation of microvascular endothelial cells and endothelial tube formation (2). In addition, the bone marrow of EPO-treated mice showed a significant increase in number and proliferation of stem and progenitor cells as well as in colony-forming units. In *in vivo* models of postnatal neovascularization, EPO significantly increased inflammation- and ischemia-induced neovascularization (10). Angiogenesis and vasculogenesis are crucial features of embryonic development and endogenous response to hypoxia, and their enhancement may serve as putative future therapy for I/R injury in the kidney. However, for the development of CEPO therapy against I/R injury, it is important to understand the effect of CEPO on angiogenesis. In this study, we examined the effect of CEPO on angiogenesis using a novel tube formation assay system in which human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) and normal human dermal fibroblasts (NHDF) are cocultured *in vitro* (7). In addition, we tested the therapeutic value on angiogenesis using renal I/R injury model *in vivo*.

MATERIALS AND METHODS

Angiogenesis Assay

The angiogenic effects of EPO or CEPO were tested using the Angiogenesis Kit (Kurabo, Osaka, Japan) according to the manufacturer's instructions (7). Briefly, after incubating under 5% CO₂ and 95% room air conditions for 24 h, HUVEC cocultured with NHDF onto 24-well plates were incubated with EPO or CEPO at various concentrations (1.0, 10, and 100 U/ml) for 72 h under low-oxygen conditions. For positive and negative controls, we used vascular endothelial growth factor (VEGF)-A (2 µg/ml) (positive control) and suramin (1 mM) (negative control) under the same condition. The oxygen concentration was maintained at 1% by a compact gas oxygen controller APM-36 (ASTEC, Fukuoka, Japan) using a residual gas mixture composed of 94% N₂ and 5% CO₂.

After incubation, angiogenic activity was assessed by visualizing capillary-like formation by staining with a primary antibody, anti-human von Willebrand factor (vWF; Kurabo), followed by a secondary antibody. Chromogenic color was developed with 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB; Dako, Hamburg, Germany). The analysis of tube formation was carried out by measuring vWF-positive area using a computer-aided manipulator.

Ischemia-Reperfusion Injury Model

Thirty-six male Sprague-Dawley rats weighing 200–250 g were purchased from Japan SLC Inc. (Shizuoka, Japan) and were maintained under standard conditions until the experiments were done. All studies were performed in accordance with the principles of the Guideline on Animal Experimentation of Osaka University. The rats were randomly allocated into three groups: 1) the saline treatment group (control group; *n* = 12); 2) the EPO treatment group (EPO group; *n* = 12); and 3) the CEPO treatment group (CEPO group; *n* = 12). Control, EPO, and CEPO group rats received SC injections of 1 ml of saline, 100 IU/kg recombinant human EPO (Kirin Corp., Tokyo, Japan), and 100 IU/kg CEPO (14) every 2 days for 2 weeks (a total of six injections), respectively. One day after the last injections, the rats were subjected to renal I/R injury. All rats were anesthetized with an IP injection of sodium thiopentone (30 mg/kg). The animals were allowed to stabilize for 30 min before they were subjected to 45 min of bilateral renal occlusion using artery clips to clamp the renal pedicles. Occlusion was confirmed visually by a change in the color of the kidneys to a paler shade. Reperfusion was initiated with the removal of the artery clips and was confirmed visually by noting a blush. The rats were sacrificed 72 h and 1 week after reperfusion.

Morphological Assessment

Tissue samples were fixed in 4% (w/v) of buffered paraformaldehyde (PFA) for 16 h and then embedded in paraffin. Tissue sections (4 µm) were mounted on silane (2% 3-aminopropyltriethoxysilane)-coated slides (Muto Pure Chemicals, Tokyo, Japan), deparaffinized with xylene, and stained with periodic acid-Schiff (PAS). Immunohistochemical staining was done using the Envision system (Dako), according to the manufacturer's instructions. Endogenous peroxidase activities were blocked with 3% H₂O₂ for 10 min. The first antibodies were diluted in 1% bovine serum albumin (BSA) in phosphate-buffered saline with 0.1% Tween-20 (PBS-T) at specific concentrations as described, and then incubated for 16 h at 4°C. Glomerular and peritubular capillaries were identified with JG12 antibody, raised against aminopeptidase P of microvascular endothelial cells (1:100, Bender MedSystem, San Bruno, CA). These were followed by incubation with suitable secondary antibodies. Antigen retrieval was performed for 10 min in preheated 10 mmol/L sodium citrate (pH 7), using an autoclave. All incubations were performed in a humidified chamber. Chromogenic color was developed with DAB (Dako). The nuclei were counterstained with hematoxylin. All histological slides were examined by light microscopy using a Nikon Eclipse 80 i (Nikon, Tokyo, Ja-

pan); pictures were taken with the Nikon ACT-1 ver. 2.63.

Statistical Analysis

Data are expressed as the mean \pm SD. Statistical significance, defined as $p < 0.01$ or $p < 0.05$, was evaluated using ANOVA.

RESULTS

Effects of EPO or CEPO on Angiogenesis

EPO was shown to stimulate endothelial tube formation (2), while the effect of CEPO on endothelial angiogenic activity has not been reported. We first examined the effect of EPO or CEPO on endothelial tube formation using angiogenesis kit (7) including both HUVEC and NHDF cells, and performed vWF immunostaining to quantify the area of vessels. Compared to the negative control (Fig. 1a), EPO treatment showed the tendency of increased tube formation (Fig. 1b, d, Fig. 2). CEPO treatment (10–100 U/ml) significantly increased the area of vessels. Moreover, CEPO treatment induced more capillary-like formation than EPO treatment at 10 U/ml, suggesting that CEPO has a greater angiogenic role than EPO (Fig. 1c, e, Fig. 2).

Effect on Histological Changes

PAS staining of the kidney sections obtained from saline-treated rats 72 h after I/R injury revealed marked disruption of normal tubular morphology, including widespread degeneration of tubular architecture, tubular dilatation, swelling, and luminal congestion with loss of the brush border (Fig. 3a). In addition, small, condensed, and fragmented nuclei (arrows) characteristic of apoptosis were only present in the kidney sections obtained from the saline-treated rats. The apoptotic cells were predominantly observed in the tubular epithelial cells, and many were found shed in the lumen. Treatment with EPO (Fig. 3b) and CEPO (Fig. 3c) ameliorated the characteristic histological changes of I/R injury, including tubular atrophy. Importantly, CEPO treatment markedly suppressed tubulointerstitial injuries.

Effects on Angiogenesis in Renal I/R Injury Model

The observation that CEPO treatment markedly suppressed tubulointerstitial injuries suggests a possibility that protective effects against I/R injury may be mediated by angiogenic activity of CEPO in the interstitial microvasculature. Peritubular capillary endothelial cells stained with JG12 were diminished in I/R-injured kid-

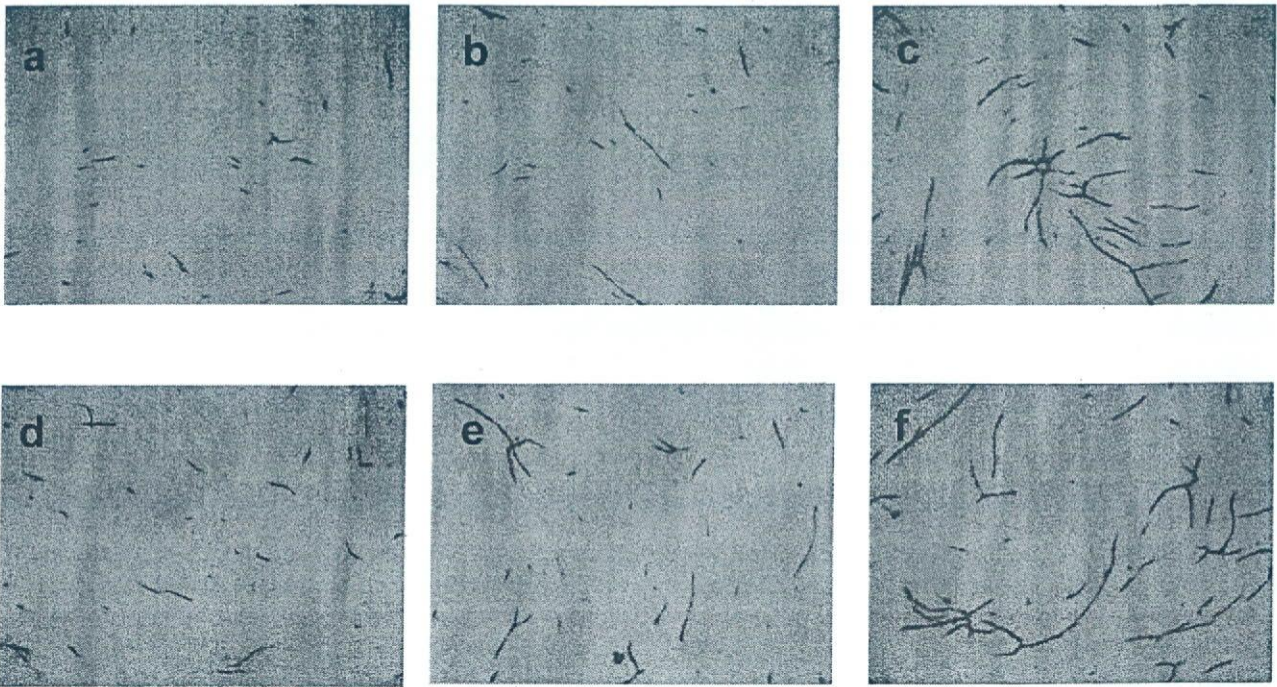


Figure 1. Effects of EPO or CEPO on angiogenesis. HUVEC cocultured with NHDF were incubated with EPO (b, d) or CEPO (c, e) at 10 U/ml (b, c) or 100 U/ml (d, e) for 72 h under low-oxygen conditions. For positive (f) and negative (a) controls, we used VEGF-A (2 μ g/ml) and suramin (1 mM) under the same condition, respectively. Representative immunocytochemical stainings with anti-vWF antibody are shown (original magnification 400 \times).

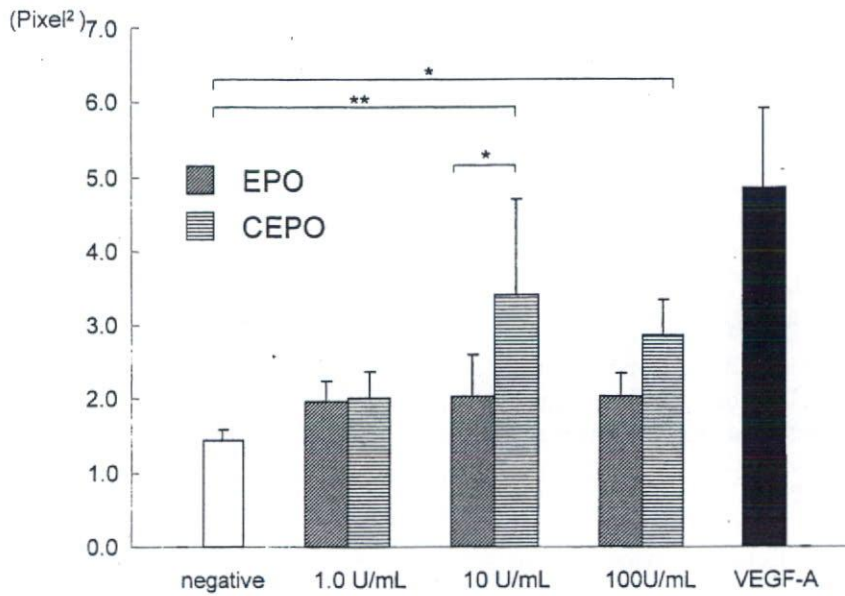


Figure 2. Quantitative analysis of the positive area. The vWF-positive area was analyzed using a computer-aided manipulator. Data shown are the mean \pm SD. ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$.

ney (10.78 ± 1.47) (Fig. 4a). Compared to the control group, EPO treatment prevented the loss of endothelial cells not only in the glomeruli but also in the tubulointerstitium (132.8 ± 9.37 , $p < 0.01$ vs. control group) (Fig. 4b). Furthermore, CEPO treatment significantly increased the peritubular capillary endothelial cells in comparison to EPO treatment (180.2 ± 11.7 , $p < 0.01$ vs. control and EPO groups) (Fig. 4c, d).

DISCUSSION

In this report, angiogenesis assay (7) demonstrated that CEPO treatment induced more capillary-like formation than EPO treatment in vitro. In addition, in the I/R injury model in vivo, CEPO treatment significantly increased the peritubular capillary endothelial cells in comparison to EPO treatment. A previous report demonstrated that CEPO treatment protected I/R-induced kidney injury by suppressing tubular apoptosis and promoting tubular epithelial cell proliferation without erythropoiesis (12). Here, we assessed a possibility that protective effects against I/R injury may be mediated by angiogenic activity of CEPO in the interstitial microvasculature. These results suggest that CEPO treatment markedly suppressed tubulointerstitial injuries, partly due to the angiogenic effect of CEPO.

EPO administration has also been documented to ameliorate I/R injuries of the kidney (15,19,23). At least some of these benefits may be related to mobilization of

endothelial progenitor cells (EPCs) from the bone marrow and subsequent promotion of neovascularization (3). Increased neovascularization by EPCs has been shown to improve cardiac function after experimental myocardial ischemia and clinical outcomes after myocardial infarction (3). Recently, a novel tube formation assay system in which HUVEC and NHDF are cocultured under relatively physiological environment (7) has been developed. In this assay, HUVEC produce endothelial tubes containing lumen with the aid of NHDF secreting necessary matrix components, and the morphology of the endothelial tubes appears heterogeneous and closely resembles a capillary bed in vivo (7). Therefore, the effects of CEPO on capillary-like tube formation were examined using this assay system to directly assay the effects of CEPO on angiogenesis. Interestingly, CEPO induced capillary-like tube formation significantly more than EPO. The most well-known consequence of EPO action is stimulation of erythropoiesis, which potentially enhances tissue protection against ischemic injury by augmenting the O_2 -carrying capacity of blood. However, it has been reported that the renoprotective benefits of EPO occur prior to, or in the absence of, significant changes in Hb (19,21). In addition, CEPO treatment neither enhanced nor reduced Hb concentration, suggesting that CEPO, unlike EPO, does not stimulate erythropoiesis (12).

Endogenous EPO is known to be primarily produced

by renal cortical fibroblasts in response to hypoxia (13). Because functional EPO receptors have been found to be expressed on renal tubular epithelial, mesangial, and endothelial cells, it has been hypothesized that an important paracrine EPO axis with cytoprotective functions could occur within the kidney (22). During the early phase of ischemic acute renal failure, EPO expression is virtually absent whereas EPO receptor expression is well maintained (9). The current study demonstrated that CEPO treatment markedly suppressed I/R injury-induced tubular epithelial apoptosis compared to EPO treatment. One possible signal transduction pathway by which tubular apoptosis, as well as later interstitial phenotypic changes, could be suppressed may involve the activation of PI3K. In fact, CEPO treatment induced marked expression of PI3K at 24 h, which continued until 1 week after I/R injury. In addition, phosphorylation of Akt was markedly upregulated in CEPO-treated kid-

neys 24 h after I/R injury, and remained activated until 1 week (12).

EPO acts as a growth factor, and the recent identification of an EPO receptor in human endothelial cells, and the synergy between VEGF and EPO, indicate that it may act as a direct, as well as an indirect, angiogenic factor (1). In addition, VEGF and EPO share several common regulatory properties. Both are involved in the maturation of medullary precursors and use tyrosine kinases as intracellular messengers (8). A recent study documented the upregulation of HIF-1 α by EPO or CEPO treatment (12,15). It is likely that EPO or CEPO induced HIF-1 α and therefore might promote peritubular capillary formation via HIF-1 α expression.

In conclusion, CEPO can protect the kidneys from ischemia-reperfusion injury partly due to its angiogenic activity; therefore, the therapeutic use of CEPO warrants

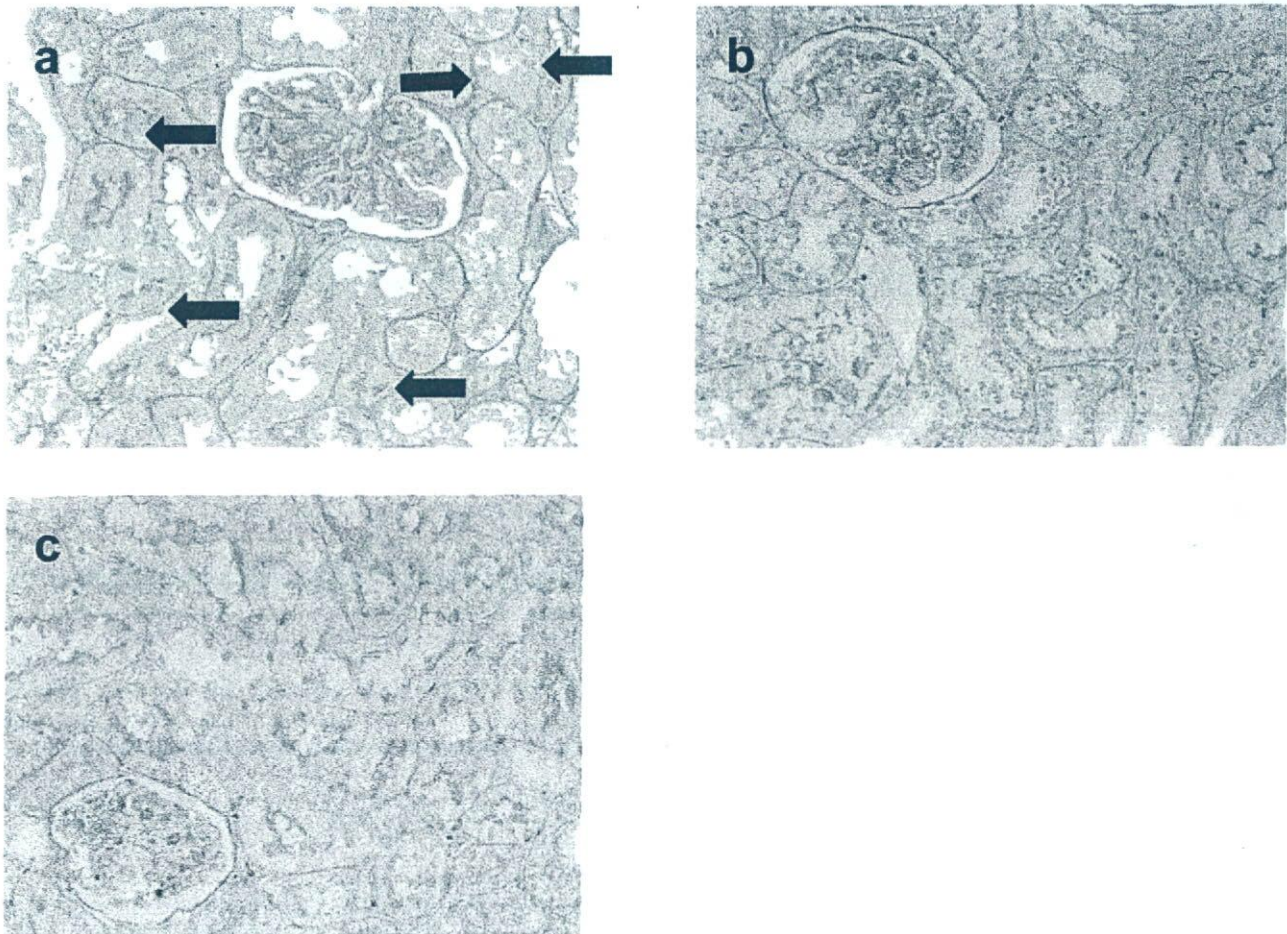


Figure 3. Representative morphological changes in the control (a), EPO (b), and CEPO (c) groups using PAS staining at 72 h (original magnification 400 \times). Small and condensed nuclei (arrows) are only present in the control group.

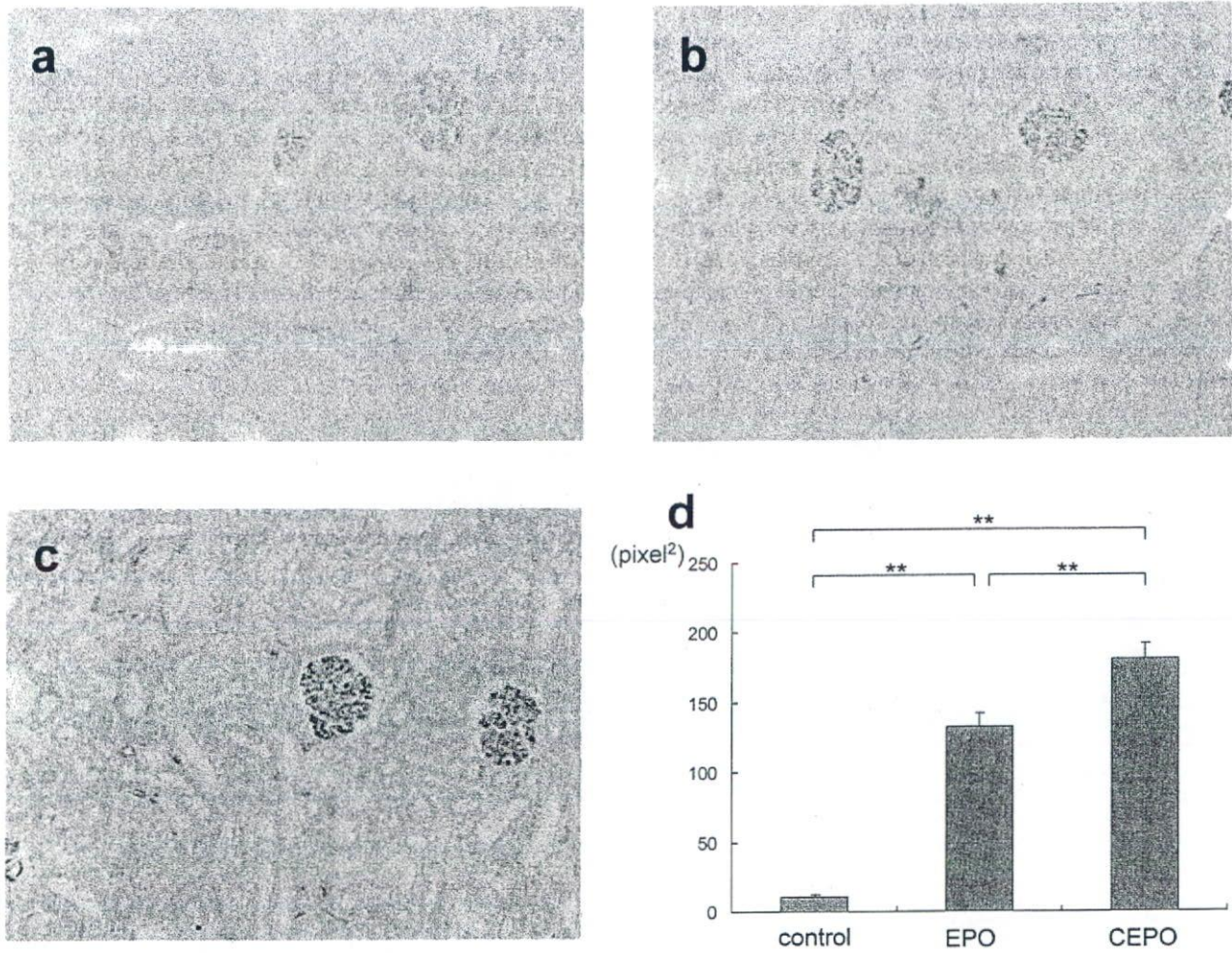


Figure 4. Immunohistochemical staining of JG12 at 1 week (original magnification 400 \times). (a) Control group, (b) EPO group, (c) CEPO group. (d) Quantification of JG12-positive area in the kidney sections. Data shown are the mean \pm SD for 10 independently performed experiments. $**p < 0.01$.

further attention and continued investigation based on preclinical studies.

REFERENCES

- Alvarez-Arroyo, M. V.; Castilla, M. A.; Gonzalez-Pacheco, F. R.; Tan, D.; Riesco, A.; Casado, S.; Caramelo, C. Role of vascular endothelial growth factor on erythropoietin-related endothelial cell proliferation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 9:1998–2004; 1998.
- Ashley, R. A.; Dubuque, S. H.; Dvorak, B.; Woodward, S. S.; Williams, S. K.; Kling, P. J. Erythropoietin stimulates vasculogenesis in neonatal rat mesenteric microvascular endothelial cells. *Pediatr. Res.* 51(4):472–478; 2002.
- Bahlmann, F. H.; de Groot, K.; Haller, H.; Fliser, D. Erythropoietin: Is it more than correcting anaemia? *Nephrol. Dial. Transplant.* 19(1):20–22; 2004.
- Brines, M.; Cerami, A. Discovering erythropoietin's extra-hematopoietic functions: Biology and clinical promise. *Kidney Int.* 70(2):246–250; 2006.
- Brines, M.; Grasso, G.; Fiordaliso, F.; Sfacteria, A.; Ghezzi, P.; Fratelli, M.; Latini, R.; Xie, Q. W.; Smart, J.; Su-Rick, C. J.; Pobre, E.; Diaz, D.; Gomez, D.; Hand, C.; Coleman, T.; Cerami, A. Erythropoietin mediates tissue protection through an erythropoietin and common beta-subunit heteroreceptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(41):14907–14912; 2004.
- Fiordaliso, F.; Chimenti, S.; Staszewsky, L.; Bai, A.; Carlo, E.; Cuccovillo, I.; Doni, M.; Mengozzi, M.; Tonelli, R.; Ghezzi, P.; Coleman, T.; Brines, M.; Cerami, T.; Latini, R. A nonerythropoietic derivative of erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102(6):2046–2051; 2005.
- Friis, T.; Kjaer Sorensen, B.; Engel, A. M.; Rygaard, J.; Houen, G. A quantitative ELISA-based co-culture angiogenesis and cell proliferation assay. *APMIS* 111(6):658–668; 2003.
- Goldberg, M. A.; Schneider, T. J. Similarities between the oxygen-sensing mechanisms regulating the expression of

- vascular endothelial growth factor and erythropoietin. *J. Biol. Chem.* 269(6):4355-4359; 1994.
9. Gong, H.; Wang, W.; Kwon, T. H.; Jonassen, T.; Li, C.; Ring, T.; Froki, A. J.; Nielsen, S. EPO and alpha-MSH prevent ischemia/reperfusion-induced down-regulation of AQP_s and sodium transporters in rat kidney. *Kidney Int.* 66(2):683-695; 2004.
 10. Heeschen, C.; Aicher, A.; Lehmann, R.; Fichtlscherer, S.; Vasa, M.; Urbich, C.; Mildner-Rihm, C.; Martin, H.; Zeiher, A. M.; Dimmeler, S. Erythropoietin is a potent physiologic stimulus for endothelial progenitor cell mobilization. *Blood* 102(4):1340-1346; 2003.
 11. Henke, M.; Laszig, R.; Rube, C.; Schafer, U.; Haase, K. D.; Schilcher, B.; Mose, S.; Beer, K. T.; Burger, U.; Dougherty, C.; Frommhold, H. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 362(9392):1255-1260; 2003.
 12. Imamura, R.; Isaka, Y.; Ichimaru, N.; Takahara, S.; Okuyama, A. Carbamylated erythropoietin protects the kidneys from ischemia-reperfusion injury without stimulating erythropoiesis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 353(3):786-792; 2007.
 13. Jelkmann, W. Erythropoietin: Structure, control of production, and function. *Physiol. Rev.* 72(2):449-489; 1992.
 14. Leist, M.; Ghezzi, P.; Grasso, G.; Bianchi, R.; Villa, P.; Fratelli, M.; Savino, C.; Bianchi, M.; Nielsen, J.; Gerwien, J.; Kallunki, P.; Larsen, A. K.; Helboe, L.; Christensen, L. O.; Pedersen, L. O.; Nielsen, M.; Torup, L.; Sager, T.; Sfacteria, A.; Erbayraktar, S.; Erbayraktar, Z.; Gokmen, N.; Yilmaz, O.; Cerami-Hand, C.; Xie, Q. W.; Coleman, T.; Cerami, A.; Brines, M. Derivatives of erythropoietin that are tissue protective but not erythropoietic. *Science* 305(5681):239-242; 2004.
 15. Moriyama, T.; Imamura, R.; Isaka, Y.; Ichimaru, N.; Imai, E.; Takahara, S.; Okuyama, A. Erythropoietin induces hypoxia inducible factor-1alpha and protects against ischemia reperfusion injury in rat kidney. *J. Am. Soc. Nephrol.* 17:511A; 2006.
 16. Nangaku, M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: A final common pathway to end-stage renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 17(1):17-25; 2006.
 17. Rossert, J.; Froissart, M.; Jacquot, C. Anemia management and chronic renal failure progression. *Kidney Int. Suppl.* 99:S76-81; 2005.
 18. Savino, C.; Pedotti, R.; Baggi, F.; Ubiali, F.; Gallo, B.; Nava, S.; Bigini, P.; Barbera, S.; Fumagalli, E.; Mennini, T.; Vezzani, A.; Rizzi, M.; Coleman, T.; Ceram, A.; Brines, M.; Ghezzi, P.; Bianchi, R. Delayed administration of erythropoietin and its non-erythropoietic derivatives ameliorates chronic murine autoimmune encephalomyelitis. *J. Neuroimmunol.* 172(1-2):27-37; 2006.
 19. Sharples, E. J.; Patel, N.; Brown, P.; Stewart, K.; Mota-Philipe, H.; Sheaff, M.; Kieswich, J.; Allen, D.; Harwood, S.; Raftery, M.; Thiernemann, C.; Yaqoob, M. M. Erythropoietin protects the kidney against the injury and dysfunction caused by ischemia-reperfusion. *J. Am. Soc. Nephrol.* 15(8):2115-2124; 2004.
 20. Vaziri, N. D.; Zhou, X. J.; Liao, S. Y. Erythropoietin enhances recovery from cisplatin-induced acute renal failure. *Am. J. Physiol.* 266(3 Pt. 2):F360-366; 1994.
 21. Vesey, D. A.; Cheung, C.; Pat, B.; Endre, Z.; Gobe, G.; Johnson, D. W. Erythropoietin protects against ischaemic acute renal injury. *Nephrol. Dial. Transplant.* 19(2):348-355; 2004.
 22. Westenfelder, C.; Biddle, D. L.; Baranowski, R. L. Human, rat, and mouse kidney cells express functional erythropoietin receptors. *Kidney Int.* 55(3):808-820; 1999.
 23. Yang, C. W.; Li, C.; Jung, J. Y.; Shin, S. J.; Choi, B. S.; Lim, S. W.; Sun, B. K.; Kim, Y. S.; Kim, J.; Chang, Y. S.; Bang, B. K. Preconditioning with erythropoietin protects against subsequent ischemia-reperfusion injury in rat kidney. *FASEB J.* 17(12):1754-1755; 2003.

綜合臨牀 第57卷 増刊号
(平成20年4月10日発行 別刷)

140. 急性糸球体腎炎

Acute glomerulonephritis

守山 敏樹
MORIYAMA Toshiki

VII. 腎・尿路系疾患

140. 急性糸球体腎炎

*Acute glomerulonephritis*守山 敏樹
MORIYAMA Toshiki

適応症

腎性浮腫, 腎性高血圧

薬剤名	下限	←	常用量	→	上限
1) フロセミド(経口) furosemide (商品名: ラシックス Lasix)	20mg		40mg	80mg	120mg
2) フロセミド(静注) furosemide (商品名: ラシックス Lasix)	20mg		40mg	100mg	
3) アゾセミド(経口) azosemide (商品名: ダイアート Diard)	30mg		60mg		

使用法

- 1) フロセミド(経口)少量の場合は, 分1, 朝, 常用量以上では分2, 朝昼.
- 2) フロセミド(静注)少量の場合, ワンショット投与可能, 大量では持続点滴されることもある.
- 3) ダイアートは持効性であり分1, 朝投与する.

主作用

いずれもループ利尿薬であり, ヘンレ係蹄上行脚での Na, Cl 再吸収抑制によって利尿効果を発揮する.

副作用と対策

本剤の利尿効果は急激にあらわれることがあるので(ダイアートでは利尿発現は緩やか), 電解質失調, 脱水に十分注意し, 少量から投与を開始して, 徐々に増量する必要がある. 連用によって電解質異常(低 Na 血症, 低 K 血症など)が出現することがある.

禁忌

1), 2) 無尿の患者, 肝性昏睡の患者, 体内電解質(Na, K)不足の患者, スルフォンアミド誘導体

に対し過敏症の既往歴のある患者.

3) アステミゾールを投与中の患者(併用により QT 延長, 心室性不整脈を起こすおそれがある).

解説

種々の程度の血尿, 蛋白尿を伴い, 乏尿, 浮腫, 高血圧, 腎機能低下などを急激に発症する腎炎が急性腎炎症候群であり, 急性糸球体腎炎(AGN), 原発性・続発性慢性糸球体腎炎(IgA 腎症, 紫斑病性腎炎, ループス腎炎等)の急性増悪期などが含まれる. AGN としては A 群β溶血性連鎖球菌(溶連菌)感染後 AGN (PSAGN: poststreptococcal acute glomerulonephritis) が代表的であるが, ほかの細菌, ウイルス, 真菌等の感染後にもみられる. 浮腫(85%), 高血圧(60%), 乏尿(35%)などへの, 保存的対処が治療の中心となる. 乏尿期には減塩(3g/日以下), 飲水制限(前日尿量+500ml), 安静が重要であるが, 一般療法で浮腫, 高血圧のコントロールが不十分な場合はループ利尿薬を使用する. K 保持性利尿薬は使用しない.

適 応 症

高血圧

薬 剤 名	下限	←	常用量	→	上限
1) シルニジピン cilnidipine (商品名: アテレック Atelec)	5 mg		10mg		20mg
2) ベニジピン Benidipine (商品名: コニール Coniel)	2 mg		4mg		8 mg
3) アムロジピン amlodipine (商品名: アムロジン Amlodin)	2.5mg		5mg		10mg
4) カンデサルタン candesartan (商品名: プロプレス Blopress)	2 mg	4 mg	8mg		16mg
5) 塩酸テモカプリル temocapril hydrochloride (商品名: エースコール Acecol)	1 mg		2mg		4 mg
6) メシル酸ドキサゾシン doxazosin mesilate (商品名: カルデナリン Cardenalin)	1 mg		2mg	4 mg	8 mg

主 作 用

1), 2), 3) は Ca 拮抗薬であり, 主として L 型 Ca チャンネルの阻害によって血管拡張作用を発揮し降圧する。

4) はアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) で, アンジオテンシン II の受容体への結合を阻害し, 降圧する。

5) は ACE 阻害薬で ACE (アンジオテンシン変換酵素) を阻害して, アンジオテンシン II の産生を抑制すること, およびブラジキニンの分解を抑制することにより降圧作用を発揮する。

6) は α_1 遮断薬で, 交感神経 α_1 受容体をブロックすることにより降圧作用を示す。

副作用と対策

1), 2), 3) の Ca 拮抗薬には重篤な副作用はない。血管拡張に伴う頭痛, 顔面紅潮, 下腿浮腫など, 降圧に伴う反射性の交感神経緊張による頻脈, 動悸などがある。これらは少量から開始することにより軽減または回避可能である。また, ここに示した, 最近よく用いられる作用時間の長い薬剤ではこれらの副作用は出現しにくい。

4) では腎機能低下時に高カリウム血症および腎機能の急速な低下に注意する。投与後 1 ~ 2 週間

で腎機能 (血清クレアチニン) および血清 K のチェックをし, その後も定期的にモニターすることが望ましい。

5) でも 4) と同様の副作用がある。それに加えて空咳が 20% 程度に出現する。咳が苦痛な場合には 4) への変更で対処する。

6) 起立性低血圧をきたしうるため, 少量から開始することが望ましい。

禁 忌

1), 2), 3) 妊婦または妊娠の可能性のある婦人。

4) 過敏症患者, 妊婦または妊娠の可能性のある婦人。

5) 過敏症患者, ACE 阻害薬による血管浮腫の既往歴のある患者, 妊婦または妊娠の可能性のある患者。

6) 過敏症患者。

解 説

急性腎炎の多くに高血圧を認める。利尿薬により降圧が不十分な場合は降圧薬を使用する。まず Ca 拮抗薬が用いられることが多いが, ACE 阻害薬や ARB などの RAS 系阻害薬も使用される。また, これらの併用によっても降圧が十分でない場合には 6) を使用することも考慮する。

適 応 症

急性糸球体腎炎初期

薬 剤 名	下限	← 常用量 →	上限
1)アモキシシリン amoxicillin (商品名:サワシリン Sawacillin)		750mg	1,000mg
2)クラリスロマイシン clarithromycin (商品名:クラリス Clarith)		400mg	800mg

使 用 法

- 1) 分3から分4.
- 2) 分2.

主 作 用

1) ペニシリン系抗生物質であり、細菌細胞膜上のペニシリン結合蛋白に結合することにより、細胞壁の合成を阻害し殺菌作用を示す。

2) マクロライド系抗菌薬であり、微生物の細胞内リボゾームに結合し、50S サブユニット上でペプチド伸長反応を阻害し、この蛋白合成阻害作用によって抗菌活性を示す。

副作用と対策

1) 頻度は低いが、ショック、アナフィラキシー様症状、Stevens-Johnson 症候群、急性腎不全、偽膜性大腸炎、出血性大腸炎などがみられることがあり、これらの重大な副作用が出現したら直ちに投与中止し、適切な処置を行う。

2) 比較的副作用は少ないが、重大な副作用としてはショック、アナフィラキシー様症状、QT 延長、心室性不整脈(Torsades de pointes を含む)、血小板減少、Stevens-Johnson 症候群、急性腎不全、偽膜性大腸炎、出血性大腸炎などがある。これらを見たら直ちに投与中止し、適切な処置を行う。

文 献

- 1) Brenner & Rector's The Kidney 7th edition. pp1327-1330, ed. Barry M. Brenner, Saunders : Philadelphia, Pennsylvania, USA, 2004
- 2) Oxford Textbook of Clinical Nephrology 3rd edition, pp. 543-557, eds. Alex M. Davidson, J Stewart Cameron, Jean-Pierre Gunfeld et al : Oxford University Press, New York, USA, 2005.

禁 忌

1) 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者、伝染性単核症の患者(発疹の発現頻度を高めるおそれがある)。

2) 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者。併用禁忌薬としてピモジド、エルゴタミン、シサプリド(国内承認整理済)を含有する製剤がある。本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるが、その競合により同酵素で代謝される上記薬剤の血中濃度を上昇させる。

解 説

急性糸球体腎炎(AGN)としては、A 群β溶血性連鎖球菌(溶連菌)感染後 AGN(PSAGN: poststreptococcal acute glomerulonephritis)が代表的であるが、他の細菌、ウイルス、真菌等の感染後にもみられる。A 群β溶血性連鎖球菌が起炎菌であれば、細菌感染の残存が疑われる場合には、抗原を除去する目的で抗生剤投与が行われる。ペニシリン系抗生剤が第一選択だが、エリスロマイシンも用いられる。ただし、治療に際しての抗生剤の有効性は証明されていない。一方、溶連菌感染流行地域での抗菌剤治療は急性腎炎発症に予防効果を示すことが明らかとなっている。

〈キーワード〉 急性腎炎症候群 溶連菌感染後急性糸球体腎炎 浮腫 高血圧 乏尿

綜合臨牀 第57卷第5号

(平成20年5月1日発行 別刷)

慢性腎臓病

Chronic kidney disease

守山 敏樹

MORIYAMA Toshiki

永 井 書 店

慢性腎臓病

Chronic kidney disease

特集

守山 敏樹
MORIYAMA Toshiki

特定健診・特定保健指導の実際 Key words CKD 血清クレアチニン GFR 推算式 タンパク尿

生活習慣病を背景にした心・脳血管疾患(CVD)が増加し、健康診断の意義も従来の早期発見・早期治療という二次予防主体から、ハイリスク群の絞り込みとそれらに対する健康増進を主眼とした一次予防へと転換が求められるようになった。そこで、本年4月から40~74歳の健康保険加入者に実施する特定健康診査・保健指導を実施では、受診者の追跡と内臓脂肪型肥満に対する保健指導が保険者に義務付けられた。しかし、腎臓領域からの視点ではこの特定健康診査は血清クレアチニン(Cr)値が必須項目でなく、以下に述べる慢性腎臓病(CKD)を見逃す危惧がある。また、必須項目である尿蛋白に対する保健指導法も明示されていないという問題点がある。本稿ではリスク評価を重視する特定健康診査・保健指導の実施にあたって、CKDの観点からどのようにアプローチするかについて述べる。

CKDの定義と診断基準

米国腎臓財団(NKF)により2002年にKidney Disease Outcome Quality Initiative(K/DOQI)からガイドラインが提示された¹⁾。その後2004年に、国際的な取り組みを行う組織としてKDIGO(Kidney Disease: Improving Global Outcome)が設立され、KDIGOはK/DOQIによるCKDの定義、分類をほぼ踏襲する形でKDIGOガイドラインを作成した²⁾。CKDとは、GFRで表される腎機能の低下があるか、もしくは腎臓の障害を示唆する所見(代表的なものは蛋白尿をはじめとす

る尿異常、片腎や多嚢胞腎などの画像異常、病理所見などの存在)が慢性的に持続するものすべてを包含する。

CKDの診断基準

(1)GFRの値に関わらず、腎障害を示唆する所見(検尿異常、画像異常、血液異常など)が3ヵ月以上存在すること、

(2)GFR 60ml/min/1.73m²未満が3ヵ月以上持続すること

この片方または両方を満たす場合にCKDと診断される。

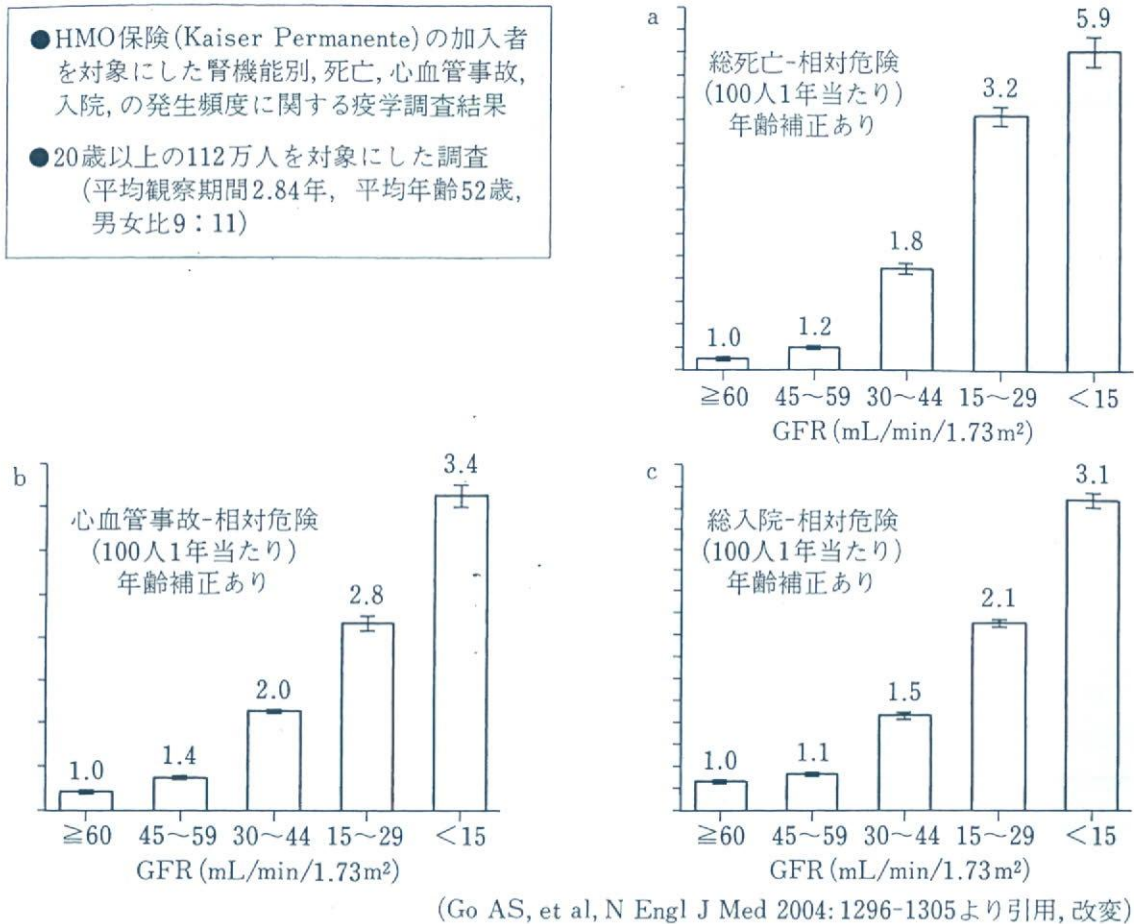


図1 腎機能(GFR)別の死亡, 心血管事故および入院の相対危険

CKD (慢性腎臓病) の重要性

CKD (Chronic Kidney Disease: 慢性腎臓病) の概念は米国で最初に提唱され, 短期間のうちに世界に広まった。その背景には, ①透析や移植を要する末期腎不全患者数が世界的に顕著に増加しており, 医療経済上の大きな負担である, ②CKD が末期腎不全への進行リスクであるばかりでなく, 心血管疾患の発症リスクであることが確立した, ③CKD の頻度が予想以上に高く, 今後とも増加が予想される, などの認識が広まったことがある。

米国循環器学会は心血管疾患(CVD)のリスクとしてのCKDの重要性を踏まえて, 2002年にはCVDリスクとしてのCKDに関するScientific Statementを³⁾, また2006年にはCVD患者にお

けるCKDの早期発見の重要性についてのScience Advisory⁴⁾を発表している。ここに米国での大規模疫学研究の結果を示すが⁵⁾, 腎機能低下が比較的軽度と考えられる段階から心血管事故, 総死亡などのリスクが明らかに上昇する事実はインパクトを持って受け止められた(図1)。このような国際的動向を背景として, 日本腎臓学会においてもCKDの総合的対策を担う組織として, 2005年に慢性腎臓病対策委員会が発足し活動を開始した。その活動の成果の一つとして2007年9月には, 「CKD診療ガイド」が上梓され, CKD対策に大いに資するものとして診療現場で広く活用されている⁶⁾。

CKDは従来の「腎臓病学の思考過程」にパラダイムシフトをもたらしたが, 専門家が診るべき「腎疾患」と専門領域を超えた疾患単位としてのCKDを明快に峻別していくことが今後の発展にとって

表1 CKDのステージと診療計画

病期ステージ	重症度の説明	推算 GFR 値 mL/min/1.73m ²	診療計画
	ハイリスク群	≥90 (CKD のリスクファクターを有する状態で)	CKD スクリーニング CKD リスクを軽減させる治療
1	腎障害(+) GFR は正常 または亢進	≥90	上記に加えて CKD の診断と治療の開始 合併症 comorbidity の治療 CKD 進展を遅延させる治療 CVD リスクを軽減させる治療
2	腎障害(+) GFR 軽度低下	60~89	上記に加えて 腎障害進行度の評価
3	GFR 中等度低下	30~59	上記に加えて 腎不全合併症を把握し治療する (貧血, 血圧上昇, 二次性副甲状腺機能亢進症, など)

の一つの課題であろう。CKD がこれからの医療の方向性に大きな影響を与え、それへの早期からの適切な対応が社会全体の末期腎不全および心・脳血管疾患のリスクを軽減させ、より健やかな成熟社会の到来に寄与することが期待される。



腎機能の評価は血清クレアチニン、年齢、性別で行う



CKD のステージ(病期)分類と日本人への適用に関する注意点

CKD の病期分類には、腎機能の評価指標である GFR を用いることになっている。K/DOQI ガイドラインでは GFR の15および30の倍数で区切られている(表1)。また、ステージ分類において、移植患者である場合には T を、ステージ5で透析を受けている場合には D をつけることとしている。

日本人の腎機能分布をみると eGFR ≥90 の頻度は米国人と比較してそれほど高くない。したがって、国際標準である CKD ステージ分類にみられるようにステージ1 (eGFR ≥90) およびステージ2 (eGFR 60~89) を分け、とくにステージ2を GFR 軽度低下として捉えることは日本人の実情に合わないと考えられる。両者を CKD ステージ1, 2として一括することが現実的である。

腎臓は尿を生成する臓器であるが、より詳細には老廃物の排泄、水電解質バランスの調整、酸塩基平衡調整、血圧調節、内分泌機能などを果たしている。「腎機能」は臨床的には糸球体濾過と尿細管機能に分けられるが、腎の荒廃、全体的な障害の程度は糸球体濾過量(GFR)の低下となって現れるため、これをもって腎機能とすることが通常である。GFR を反映する血液生化学データは血清クレアチニンと尿素窒素であるが、GFR への依存度が高いのは血清クレアチニンであり、日常臨床においては血清クレアチニン値の増加で GFR の低下を認識する。しかし、クレアチニン値による直感的な腎機能の程度と実際の GFR の間にはしばしばギャップが存在する。これは、血清クレアチニン値を規定する因子が、①クレアチニン排泄能(GFR+尿細管分泌量)、②クレアチニン産生量(筋肉量に比例する)、と複数のためである。そこで、血清クレアチニン値と年齢、性別から GFR を推算する式が考案されている。

より正確な GFR 推算を目的として、日本腎臓学会 CKD 対策委員会プロジェクト「日本人の GFR 推算」が発足し、イヌリンクリアランスと

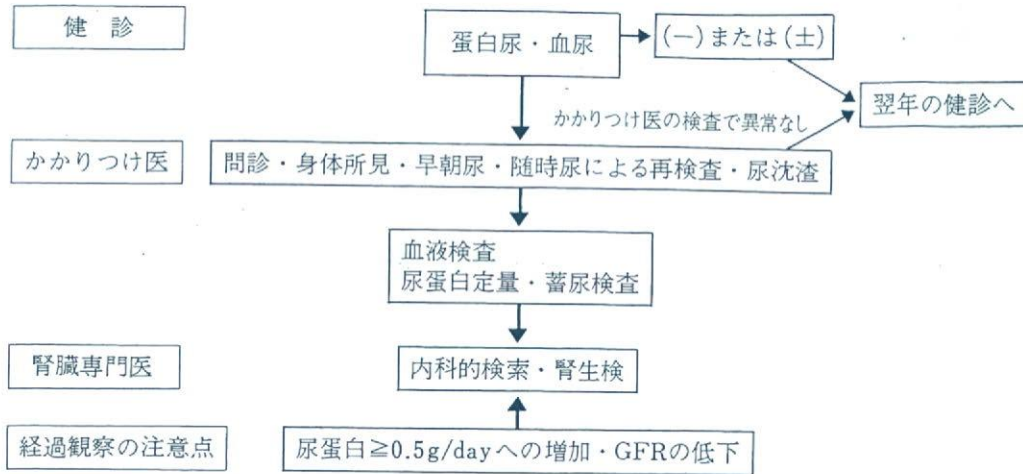


図2 尿所見の評価法(蛋白尿・血尿)

血清クレアチニン(国際標準化クレアチニンを用いた較正を経たシステムによる中央測定), クレアチンクリアランス測定等を行い, それをもとに新たな GFR 推算式が決定された⁷⁾.

わが国における CKD の日常診療において, 日本腎臓学会が推奨する式としては, 血清クレアチニン, 年齢, 性別の 3 つのデータから計算される下記の式となる予定である.

$$\text{GFR (ml/min/1.73m}^2\text{)} \\ = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} \times 0.739 \text{ (if female)}$$

尿異常所見への対応⁶⁾

特定健診・特定保健指導において, 検尿は実施されるものの, 有所見者に対する保健指導についてはとくに記載がない. CKD 診療においては血尿・蛋白尿, とくに蛋白尿の存在が重要である. 血尿, 蛋白尿とも 1 + 以上を異常者として対応する. 試験紙法による蛋白尿が陰性であっても, 糖尿病, 高血圧, メタボリックシンドロームなどを有している場合には, 微量アルブミン尿の測定が有意義であるが, 保健適用は糖尿病性腎症のみであり実地診療の場での実施は事実上困難である.

1. (血)蛋白尿例の評価法(図2)

蛋白尿の陽性者では, 早朝尿や可能な限り蓄尿による尿蛋白の定量を行う. 随時尿の場合は尿蛋

白濃度と尿中クレアチニンとの比(UP/Ucre)で評価する. 血蛋白尿例では蛋白尿のレベルにかかわらずできるだけ積極的に, 蛋白尿単独では 0.5g/day 以上, あるいは UP/Ucre が 0.5 以上の症例は, 腎生検の適応を含めた精密検査が必要である.

2. 血尿単独例(図3)

将来腎不全へと進行する腎疾患の早期発見を目的とした場合, 血尿単独例の大半は腎機能障害をきたすことがまれなため, 初めて検尿異常を指摘された段階で画像検査を含めた精密検査を行い, 異常がなければ, その後は蛋白尿出現までは検診で経過観察する. しかし, 血尿が泌尿器科的疾患の初期徴候である可能性は否定できず, 経過中に尿路刺激症状や肉眼的血尿等の出現時には必ず医療機関(泌尿器科)を受診するよう指導することは重要である. とくに尿路系悪性腫瘍は高齢男性に多いこともあり, 十分な注意が必要である. また, 経過中約 10% の患者で蛋白尿陽性となることが知られており, 尿蛋白が陽性となった場合には, 血蛋白尿としての対応が必要である.

CKD 診断とリスク因子の評価⁶⁾

腎機能評価と尿検査, 形態検査の両者から CKD の定義に基づきステージを決定する. 各ス

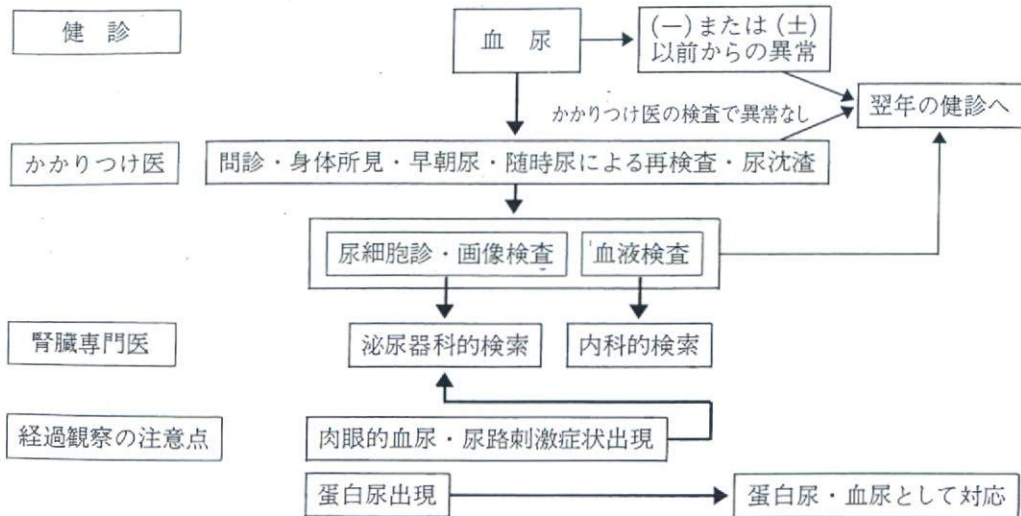


図3 尿所見の評価法(血尿)

ページでの診療計画は表1に示されている。

1. 各ステージの考え方

ハイリスク群

腎機能正常($GFR \geq 90 \text{ml/min/1.73m}^2$)かつ検尿等に異常を認めないが、CKD リスクファクターを有する場合(慢性腎臓病の家族歴、高血圧、糖尿病、メタボリックシンドローム、常用薬服用)定期的な尿検査(尿アルブミン/クレアチニンが望ましい)を実施し、アルブミン尿陽性(30mg/gCr 以上)を見逃さない。CKD 発症・進行のリスクファクターを表2に示す。また、リスクを把握するためには医療面接が重要であり、その例を提示しておく(表3)。

以下に表1に示したCKD 診断および治療計画の基本的な考え方を述べる。

ステージ1, 2

腎機能正常($GFR \geq 90 \text{ml/min/1.73m}^2$)または軽度低下($90 > GFR \geq 60 \text{ml/min/1.73m}^2$)であり、かつ腎障害(≡蛋白尿)を伴う状態である。

腎生検の適応となる狭義の腎疾患(糸球体腎炎、間質性腎炎、血管炎、膠原病などによる腎障害)によるCKDと、それ以外の主として生活習慣病や加齢に伴うCKDを区別して考えるのが実際的である。

表2 CKDを疑うには：CKDのリスク評価

- ・高血圧
- ・耐糖能障害、糖尿病
- ・肥満、高脂血症、メタボリックシンドローム(生活習慣病)
- ・膠原病、全身性感染症
- ・尿路結石、尿路感染症、前立腺肥大
- ・慢性腎臓病の家族歴・低体重出産
- ・過去の検診での尿所見の異常や腎機能異常、腎の形態異常の指摘
- ・常用薬(とくにNSAIDs)、サプリメントなどの服用歴
- ・急性腎不全の既往
- ・喫煙
- ・高齢
- ・片腎、萎縮した小さい腎臓

(腎臓学会編：CKD 診療ガイドから引用)

2. 狭義の腎疾患によるCKD

背景因子として高血圧、糖尿病、メタボリックシンドローム等を有さない検尿異常をみたら糸球体腎炎、膠原病性腎障害等の存在を念頭において、早急に腎臓専門医に紹介し、腎生検等を含めた精密検査によって診断を確定し、原疾患に対する治療を開始することが望ましい。また、蛋白尿が大量でネフローゼ症候群を呈する場合も直ちに腎臓専門医の診療が必要である。

3. 生活習慣病などによるCKD

生活習慣関連の背景因子を有する場合、検尿異常が持続していても直ちに腎生検の適応とはなら

表3 医療面接時のチェックリスト(医療者向け)

-
- 1) 検尿異常履歴 尿蛋白, 尿潜血, 糖
指摘された時期(歳頃, 年前)
そのときの対処法, 精密検査項目など
 - 2) 肉眼的血尿自覚の有無
ある ない
・ある場合に 血尿の前の扁桃炎や発熱, または下痢(腸炎)の存在
・血尿との時間的關係
数日前 数週間前
 - 3) 腎疾患の既往歴
糸球体腎炎, 腎盂腎炎, ネフローゼ症候群, 膀胱炎, 尿路結石, 腎不全, Alport 症候群, Fabry 病,
その他の腎疾患() 時期(歳頃, 年前)
 - 4) 腎疾患の家族歴
続柄() 疾患名()
 - 5) CKD リスクとなる疾患の既往
高血圧, 糖尿病, 高脂血症, メタボリックシンドローム, 関節リウマチ, 高尿酸血症, 頭痛, 月経困
難症, その他の慢性疾患()
 - 6) CKD リスク疾患の家族歴
 - 7) 過去の検査データ確認
 - 8) 出産歴のある女性における妊娠中毒症の既往
・ある場合に
いつ(妊娠 週から, 出産後)
何が()出現し, いつ頃まで(出産後 週)続いた
 - 9) 生活習慣について
・飲酒週間 週 回, 1回あたり 合
・喫煙週間 あり(1日 本), なし, 禁煙した
・運動習慣(種類, 頻度)
・サプリメント, 健康食品, 漢方薬の摂取
 - 10) 服薬・薬物療法歴
・常用薬の有無
・大衆薬(OTC)の使用 とくに頭痛薬など
解熱鎮痛薬, 抗リウマチ薬, ビタミンD, カルシウム, 抗菌薬, 造影剤投与の既往,
降圧薬, とくにACE阻害薬, ARB
-

ないことが多い。こちらに含まれる患者数が多いと考えられるため、プライマリ・ケア医の役割が非常に重要である。高血圧, 糖尿病, メタボリックシンドローム, 高尿酸血症などの背景因子に対する十分な介入をしながら, 腎機能保持, 心血管リスク軽減を目指した治療を進める。必要に応じて腎臓専門医と連携する。

ステージ3, 4

ステージ3は腎機能中等度低下($60 > \text{GFR} \geq 30 \text{ml/min/1.73m}^2$), ステージ4は腎機能高度低下($30 > \text{GFR} \geq 15 \text{ml/min/1.73m}^2$)である。ステージ3になれば, 腎臓専門医にコンサルトのうえ連携して診療にあたり, ステージ4に至れば専門医にゆだねることが望ましい。ステージ3から末期

腎不全への進行リスク(速度)が有意に高まる。腎毒性物質(NSAIDs, ある種の抗生物質), 脱水等による腎機能の急激な悪化(腎不全の急性増悪)に注意を払う。ステージ1, 2の注意に加えて腎不全治療が重要となる。



わが国の疫学研究から示された CKDのリスクファクター

昨年報告された茨城県での健康診断受診者10年間の追跡結果解析に基づいて述べる⁸⁾。検診受診者で10年間の経過観察中にCKDステージ1~2(尿蛋白陽性)となるリスクファクターは, 年齢, 血尿, 高血圧, 耐糖能異常(impaired glucose