

Fig. 3. ROC analysis for high CACS (>200 units) regarding osteoprotegerin (OPG) and albumin (Alb). The ROC curves were drawn to determine the cut-off level of OPG and Alb for high CACS (>200 units). Both OPG and Alb were found to be suitable markers for high CACS. AUC, area under the curve.

vented by gene therapy using OPG (21), indicating that the OPG/RANK/RANKL system is involved in the regulation of bone metabolism and vascular calcification (22).

Some clinical researchers have already reported an association between cardiovascular disease and serum OPG (7). Kiechl *et al.* reported that high OPG was a risk factor for cardiovascular disease (23). Anand *et al.* reported that elevated OPG level was a predictor for high CACS in DM patients without renal failure (24). However, the clinical settings of their studies were completely different from ours. In addition, they did not include patients with renal failure, whereas our cohort consisted of diabetic patients with CKD. The specificity of OPG for detecting CACS >200 was not very high in our study, but the sensitivity was high enough for OPG to be used as a serum biomarker in screening. These findings were completely different from those in former animal studies. The elevation of serum OPG in patients with high CACS in the present study might be attributable to a protective adaptation to calcification stress. Since this study was a cross-sectional study, the direct causal relationship between OPG and CACS is unknown.

Older age, high BP and CKD are risk factors for high CACS. In our study, however, they did not remain as significant factors for high CACS after adjusting for serum OPG. The reason for this might be that older age and higher stages of CKD are reflected in high serum OPG. In fact, in our study, serum OPG was positively correlated with CKD stages, BP, and age. These data are compatible with previous clinical studies reporting that OPG was high in aged people, osteopenic patients (25) and CKD patients (26).

Previous studies have revealed that fetuin-A/ $\alpha 2$ HS-glycoprotein (Ahsg) is specifically accumulated in not only bone but also ectopic calcified tissues (27, 28). Schafer *et al.*

reported that Ahsg-deficient mice develop severe calcification of various organs on a mineral and vitamin D-rich diet and on a normal diet when the deficiency is combined with a DBA/2 genetic background (29). Reynolds *et al.* reported that fetuin-A is an inhibitor of spontaneous precipitation of hydroxyapatite containing Ca and P in vascular smooth muscle cells (30). That is, fetuin-A confers protection against calcification *in vivo*, and thus we expected that serum fetuin-A and CACS would be negatively correlated. In fact, the results of some clinical studies have suggested that low serum fetuin-A levels may contribute to the progression of vascular and soft tissue calcification (31, 32).

However, in our study, we did not observe a significant association between fetuin-A and CACS. This is possibly because the anti-calcification effect of fetuin-A was masked by its ability to exacerbate insulin resistance (33). Insulin resistance worsens the proatherogenic milieu among diabetic patients. This may, in turn, promote atherosclerosis and lead to intimal calcification of the coronary arteries. In this context, the clinical observation by Mehrotra *et al.* that high fetuin-A was associated with high CACS (13) is easy to understand.

According to previous studies, these molecules seem to inhibit calcification by different mechanisms. Fetuin-A accelerates the solubility of minerals by forming a fetuin mineral complex (FMC) containing calcium and phosphate (27, 34), to participate in the inhibition of ectopic calcification. Measuring FMC instead of fetuin-A might allow us to detect a significant association with CACS. On the other hand, the expression of OPG in the media of great arteries (20), and in different vascular cell types such as coronary smooth muscle cells (35) and endothelial cells (36), suggests the possible involvement of local autocrine or paracrine system. In fact, it

has been reported that OPG acts as a survival factor for endothelial cells (36). And one recent study demonstrated that OPG deficiency decreased aortic expression of the parathyroid hormone-related protein, which is another endogenous inhibitor of vascular calcification, leading to increased aortic tissue activity of bone-type alkaline phosphatase (37). In this sense, OPG can be considered a "vasculoprotectin" that acts locally to inhibit calcification.

The positive association between T-chol and CACS has been well documented in the general population. Unexpectedly in our study, however, simple regression analysis revealed that T-chol was negatively correlated with CACS. Given that serum 25(OH)D and BMI, both nutritional parameters in CKD patients, were also negatively associated with CACS and that serum Alb was an independent negative determinant for CACS in multivariate analysis (model 1), this negative association might imply the importance of nutritional state in determining the extent of coronary artery calcification. In fact, Avram et al. reported that the mortality of hemodialysis patients was worse in those who had lower T-chol or lower serum Alb when introduced to hemodialysis (38). In another study from Japan, Nishizawa et al. reported that low cholesterol was a risk for cardiovascular mortality in hemodialysis patients (39). Together with our present findings, these data would seem to suggest the involvement of malnutrition inflammation atherosclerosis (MIA) syndrome in the pathogenesis of arterial calcification. However, we could not find any positive associations between CACS and inflammation markers, such as IL-6 and CRP. This is partly because the levels of these acute reactant markers varied so widely over the observation period that an inflammation state could not be evaluated by only a single blood sampling.

In conclusion, in the present cohort we found coronary artery calcification even in the early stages of DN, and showed that CACS increased with CKD stage progression. Serum OPG, unlike fetuin-A, was independently and positively correlated with CACS and can be used as a biomarker for screening CACS in DN. Further studies will be needed to elucidate whether OPG is only an indicator of CACS, or whether any intervention that decreases serum OPG is actually cardioprotective.

References

1. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH: Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; **164**: 659-663.
2. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G: Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc* 1999; **74**: 243-252.
3. Nitta K, Akiba T, Suzuki K, et al: Assessment of coronary artery calcification in hemodialysis patients using multi-detector spiral CT scan. *Hypertens Res* 2004; **27**: 527-533.
4. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM: Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; **71**: 438-441.
5. Sinnott B, Syed I, Sevrakov A, Barengolts E: Coronary calcification and osteoporosis in men and postmenopausal women are independent processes associated with aging. *Calcif Tissue Int* 2006; **78**: 195-202.
6. Godsland IF, Elkeles RS, Feher MD, et al, PREDICT Study Group: Coronary calcification, homocysteine, C-reactive protein and the metabolic syndrome in type 2 diabetes: the Prospective Evaluation of Diabetic Ischaemic Heart Disease by Coronary Tomography (PREDICT) Study. *Diabet Med* 2006; **23**: 1192-1200.
7. Jono S, Shioi A, Ikari Y, Nishizawa Y: Vascular calcification in chronic kidney disease. *J Bone Miner Metab* 2006; **24**: 176-181.
8. Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; **69**: 1945-1953.
9. Mehrotra R, Budoff M, Christenson P, et al: Determinants of coronary artery calcification in diabetics with and without nephropathy. *Kidney Int* 2004; **66**: 2022-2031.
10. Russo D, Palmiero G, De Blasio AP, Balletta MM, Andreucci VE: Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; **44**: 1024-1030.
11. Hofbauer LC, Brueck CC, Shanahan CM, Schoppet M, Dobnig H: Vascular calcification and osteoporosis—from clinical observation towards molecular understanding. *Osteoporos Int* 2007; **18**: 251-259.
12. Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ketteler M, Whooley MA: Fetuin-A and kidney function in persons with coronary artery disease—data from the Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21**: 2144-2151.
13. Mehrotra R, Westenfeld R, Christenson P, et al: Serum fetuin-A in nondialyzed patients with diabetic nephropathy: relationship with coronary artery calcification. *Kidney Int* 2005; **67**: 1070-1077.
14. Ix JH, Shlipak MG, Sarnak MJ, et al: Fetuin-A is not associated with mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2007; **72**: 1394-1399.
15. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; **39**: S1-S266.
16. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. 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**: 247-254.
17. Shemesh J, Apter S, Rozenman J, et al: Calcification of coronary arteries: detection and quantification with double-helix CT. *Radiology* 1995; **197**: 779-783.
18. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Slatopolsky E: Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; **68**: 429-436.
19. Kramer H, Toto R, Peshock R, Cooper R, Victor R: Association between chronic kidney disease and coronary artery

- calcification: the Dallas Heart Study. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 507–513.
20. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, *et al*: Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; **89**: 309–319.
 21. Min H, Morony S, Sarosi I, *et al*: Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J Exp Med* 2000; **192**: 463–474.
 22. Schoppet M, Al-Fakhri N, Franke FE, *et al*: Localization of osteoprotegerin, tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, and receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand in Monckeberg's sclerosis and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 4104–4112.
 23. Kiechl S, Schett G, Wenning G, *et al*: Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation* 2004; **109**: 2175–2180.
 24. Anand DV, Lahiri A, Lim E, Hopkins D, Corder R: The relationship between plasma osteoprotegerin levels and coronary artery calcification in uncomplicated type 2 diabetic subjects. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 1850–1857.
 25. Yano K, Tsuda E, Washida N, *et al*: Immunological characterization of circulating osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor: increased serum concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999; **14**: 518–527.
 26. Kazama JJ: Osteoprotegerin and bone mineral metabolism in renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; **13**: 411–415.
 27. Schinke T, Amendt C, Trindl A, Poschke O, Muller-Esterl W, Jahn-Dechent W: The serum protein alpha2-HS glycoprotein/fetuin inhibits apatite formation *in vitro* and in mineralizing calvaria cells. A possible role in mineralization and calcium homeostasis. *J Biol Chem* 1996; **271**: 20789–20796.
 28. Kazama JJ, Gejyo F, Ei I: The immunohistochemical localization of alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A (AHSG). *Nephrol Dial Transplant* 2005; **20**: 851–852.
 29. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, *et al*: The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003; **112**: 357–366.
 30. Reynolds JL, Skepper JN, McNair R, *et al*: Multifunctional roles for serum protein fetuin-A in inhibition of human vascular smooth muscle cell calcification. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 2920–2930.
 31. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, *et al*: Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003; **361**: 827–833.
 32. Mehrotra R: Emerging role for fetuin-A as contributor to morbidity and mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2007; **72**: 137–140.
 33. Mathews ST, Singh GP, Ranalletta M, *et al*: Improved insulin sensitivity and resistance to weight gain in mice null for the Ahsg gene. *Diabetes* 2002; **51**: 2450–2458.
 34. Price PA, Nguyen TM, Williamson MK: Biochemical characterization of the serum fetuin-mineral complex. *J Biol Chem* 2003; **278**: 22153–22160.
 35. Hofbauer LC, Shui C, Riggs BL, *et al*: Effects of immunosuppressants on receptor activator of NF-kappaB ligand and osteoprotegerin production by human osteoblastic and coronary artery smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; **280**: 334–339.
 36. Malyankar UM, Scatena M, Suchland KL, Yun TJ, Clark EA, Giachelli CM: Osteoprotegerin is an $\alpha_2\beta_2$ -induced, NF- κ B-dependent survival factor for endothelial cells. *J Biol Chem* 2000; **275**: 20959–20962.
 37. Orita Y, Yamamoto H, Kohno N, *et al*: Role of osteoprotegerin in arterial calcification: development of new animal model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; **27**: 2058–2064.
 38. Avram MM, Mittman N, Bonomini L, Chattopadhyay J, Fein P: Markers for survival in dialysis: a seven-year prospective study. *Am J Kidney Dis* 1995; **26**: 209–219.
 39. Nishizawa Y, Shoji T, Ishimura E, Inaba M, Morii H: Paradox of risk factors for cardiovascular mortality in uremia: is a higher cholesterol level better for atherosclerosis in uremia? *Am J Kidney Dis* 2001; **38**: S4–S7.

保存期腎不全*

守山敏樹**

はじめに

CKD という概念が提唱され、腎機能が保たれている早期腎臓病の段階から体系的なアプローチによって末期腎不全および心血管疾患の発症進展を予防することの意義が、腎障害の視点から強調されるようになった。保存期腎不全という語はCKDのなかでも腎機能低下をきたしたCKD 3以降、CKD 5の非透析群までを包含すると一般には理解される。腎不全進行抑制は多角的、集学的治療を必要とするが、そのなかでも降圧療法が根幹をなすことは確立しているといえる。本稿ではCKD 3～5（非透析）における降圧療法を中心に述べる。

I. 保存期腎不全における降圧療法の目的

1. 腎不全進行抑制

Bakris らによる9つの臨床試験のメタ解析によると、降圧の達成度と腎機能低下速度の抑制はよい相関を示した(図1)¹⁾。このことから、用いる降圧薬の種類を問わず十分な降圧を達成することが腎保護に重要とされている。

CKDにおける末期腎不全進行の病態機序については①糸球体過剰濾過/糸球体高血圧、②蛋白尿による尿細管間質障害、③虚血による間質障害、

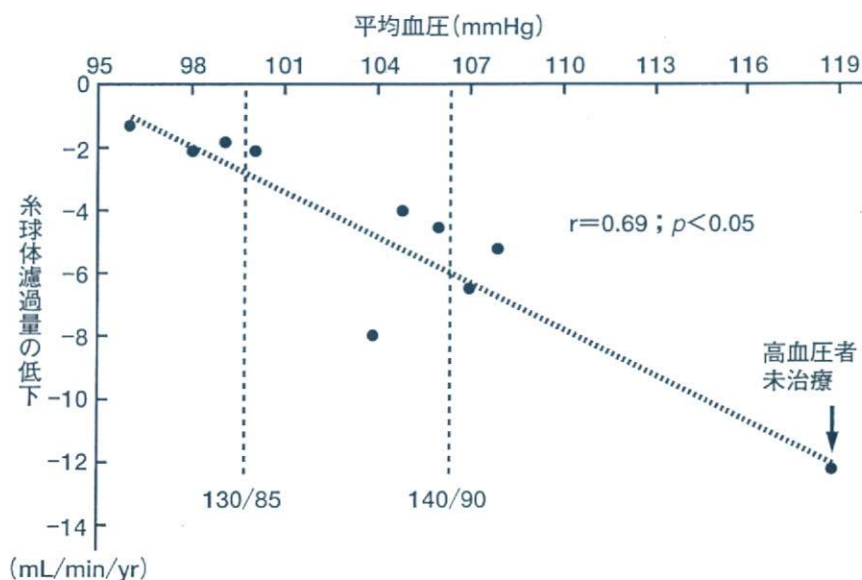


図1 GFRの低下速度と到達した血圧値の関係(メタ解析)(文献1)より引用、改変)

* Treatment of hypertension in patients with renal insufficiency

key words: 臓器保護, RAS 阻害薬, 蛋白尿抑制, 腎保護, 心血管イベント抑制

** 大阪大学保健センター MORIYAMA Toshiki

[〒560-0043 豊中市待兼山町 1-17]

3つの観点から議論されている。降圧薬がこれらの機序にどのように介入するかについて述べる。

1) 糸球体過剰濾過/糸球体高血圧

Brenner らによって、腎が機能単位を失った際に代償性機構として残存ネフロンに血行動態の面から負荷がかかり、糸球体過剰濾過、糸球体高血圧が惹起されることが示された²⁾。すなわち腎障害の進行とともに輸入細動脈>輸出細動脈の拡張が生じ、その結果糸球体濾過圧の上昇が起きる。この過程で中心的役割を果たすのがアンジオテンシンII (Ang II) である。Ang II 作用によって輸出細動脈優位の収縮が起きる。そのため、レニン・アンジオテンシン (RAS) 阻害薬 (ACE 阻害薬とARB) 投与によって輸出細動脈を優位に拡張し糸球体高血圧が改善され腎保護効果が生じるとされる。これに対してCa拮抗薬は輸入細動脈>輸出細動脈の拡張をきたすと考えられており、全身降圧が不十分なままだと糸球体高血圧はむしろ増悪する懸念があるためCa拮抗薬使用にあたってはより厳格な降圧が求められる。最近ではCa拮抗薬のうちのいくつかは輸出細動脈拡張作用を有することが確認されており、腎保護という観点からはそれらの薬剤を選択することが望ましい^{3~5)}。

2) 蛋白尿による尿細管間質障害

蛋白尿は従来、糸球体過剰濾過/糸球体高血圧により惹起された糸球体障害の程度を反映するマーカーととらえられてきたが、最近では腎障害を惹起する因子ともなることが明らかとなってきた⁶⁾。糸球体濾過された大量の蛋白尿が近位尿細管細胞で再吸収され、処理能力を超えるため尿細管細胞を傷害/活性化し、また、間質に漏出した蛋白は、マクロファージの浸潤および活性化を招来し組織傷害を惹起する。さらに、蛋白尿には補体活性化因子が含まれ、尿細管腔で補体が活性化されることにより組織傷害が生じる可能性も指摘されている。この観点から尿蛋白を減少させることは腎保護にとって重要である。現在、蛋白尿抑制効果が明らかな降圧薬はいうまでもなくRAS阻害薬であ

り、RAS阻害薬の腎保護作用は降圧作用に加えて蛋白尿減少を介したものと考えてよい。

3) 尿細管間質の虚血

尿細管間質病変が糸球体病変より強く腎予後を規定するという報告が古くからみられる。また、蛋白尿が乏しい症例でも腎機能悪化が生じることがあり、前記1)、2)の機序のみでCKDの腎機能悪化を説明できない。そこで最近では間質の慢性的虚血が腎障害進行機序の基盤をなすものとする説が示され注目されている。間質慢性虚血のメディエーターとしてはレニン・アンジオテンシン系が重要とされており、RAS阻害薬の腎保護作用の一部は間質の虚血改善効果を介するものと考えられる⁷⁾。

以上の機序のいずれにおいてもRAS阻害薬が腎保護作用を有することが想定される。大規模臨床試験において糖尿病腎症、非糖尿病性CKDいずれにおいてもRAS阻害が腎保護作用を有することが示されている。

2. 心血管イベント抑制

CKDが心血管イベントの独立した危険因子であることが確立し、CKD診療における心血管リスク軽減の重要性が改めて認識された。心血管イベント抑制においても、降圧療法が中心をなすことは疑問の余地がない。CKDの構成因子である蛋白尿、腎機能低下はいずれもおのおの心血管リスクの独立した危険因子であることが明らかとなっている。尿蛋白減少によって心血管事故発症が抑制されることはRENAALのサブ解析で示されている(図2)⁸⁾。腎機能低下時における心血管保護については、PEACE試験のサブ解析によってACE阻害薬の効果が腎機能低下時により強く発揮されることが明らかとなっている(図3)⁹⁾。また、2007年の米国心臓学会では、日本人において、ACE阻害薬中心の標準治療群とARB(カンデサルタン)ベースの治療群を心血管系イベント発症につき比較した研究(HIJ-CREATE試験)が公表された。全症例では両群に有意差を認めないが(ARB群で-11%)、

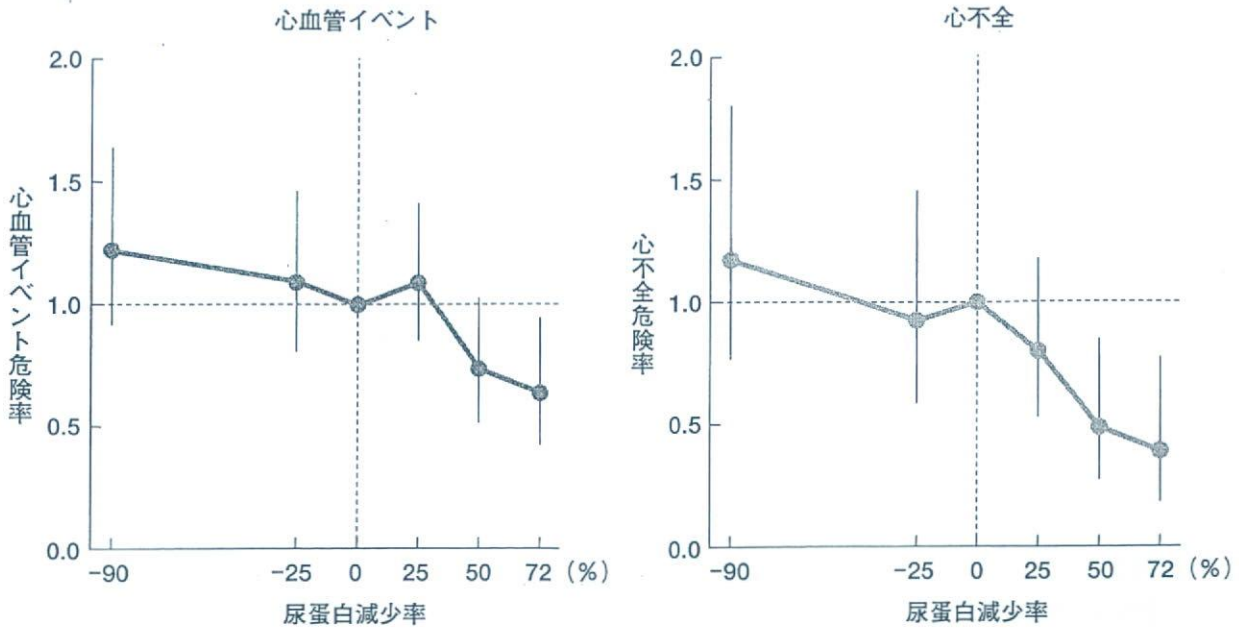


図2 尿蛋白減少率と心血管イベント
尿蛋白：尿中アルブミン/クレアチニン比（文献8）より引用）

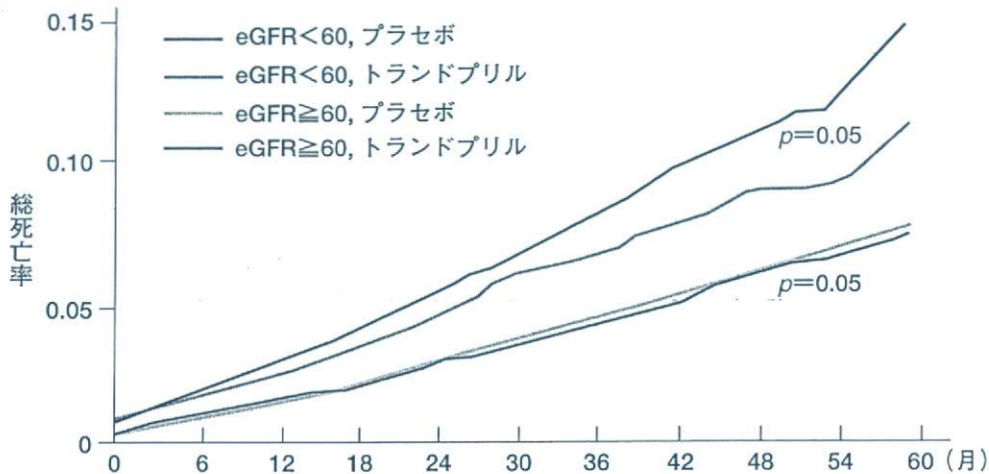


図3 PEACE サブ解析：推算 GFR 値の違いによるトランドラプリルの効果
eGFR：推算 GFR (estimated GFR) (文献9) より引用)

eGFR < 60 mL/min/1.73 m² のグループでは ARB 治療群で MACE 発症が有意に少ない (-21%) と報告されており、腎機能低下時の心血管保護には、RAS 阻害薬がほかの降圧薬より優れた効果を有する可能性が高い。

II. 保存期腎不全における降圧療法の実際

1. 降圧目標

CKD 進行の抑制および心血管病発症リスク軽減の目的から、降圧目標は 130/80 mmHg 未満が推奨されている。特に尿蛋白が 1 g/日以上の場合にはより厳格な 125/75 mmHg 未満を目標とすべきである^{1,10)}。一方、収縮期血圧 110 mmHg 未満と

なる過度の降圧は腎機能悪化をもたらす可能性も指摘されており、注意を要する¹¹⁾。血圧値は外来血圧のみを参考にするのではなく可能な限り家庭血圧の測定を行う¹²⁾。家庭血圧の測定により白衣高血圧、仮面高血圧が除外されるとともに、CVDの高リスクとされる早朝高血圧の有無もチェック可能となる。

2. 降圧の実際

CKD患者においても、塩分制限、運動療法など生活習慣の改善は重要であり、それを行いながら、薬物療法を開始する。急激な血圧下降は腎機能に対する悪影響が懸念されるため、特に高齢者などの高リスク群では降圧は目標値到達まで数カ月かけ緩やかに行う。降圧薬は少量より開始し、腎機能、血清K値に注意しながら慎重に増量することを原則とする。

第一選択がRAS阻害薬であることは確立したといえるが、降圧不十分の際の併用薬として第二選択として何を選択するかについては、決着をみていない。最近報告されたGUARD研究では2型糖尿病性腎症患者において、ACE阻害薬を基礎薬として利尿薬併用群とCa拮抗薬併用群の効果を比較したところ、両群間で降圧についてはCa拮抗薬群で拡張期血圧が有意に低く、微量アルブミン排泄は利尿薬群でより低いという成績であった¹³⁾。一方、2008年の米国心臓学会において報告されたACCOMPLISH試験では、心血管イベントを一次エンドポイントとし、高リスク高血圧患者においてACE阻害薬+Ca拮抗薬とACE阻害薬+利尿薬の比較を行っている。その結果、心血管イベント抑制はACE阻害薬とCa拮抗薬の併用が優れるとの成績が得られた。対象はCKD患者ではなく、また腎保護については情報が得られていないが、心血管保護を考えるうえで重要な知見と思われる。

利尿薬（特にサイアザイド系）による降圧作用は少量でも発揮され、一方高尿酸血症や代謝異常などの副作用は用量依存性を示すため可能な限り少量の使用とする。eGFR>30 mL/min/1.73 m²ではサイアザイド系利尿薬を、eGFR<30 mL/min/1.73

m²ではループ利尿薬を用いるが、体液コントロールが不十分な場合はサイアザイド系利尿薬の併用も考慮する。なお、RAS阻害薬とサイアザイド系利尿薬の併用による降圧には個人差が大きく、過降圧のため中止に至るケースも経験されるため、慎重なモニタリングが必要である。RAS阻害薬とアルドステロン拮抗薬の併用によってさらなる蛋白尿減少が図られるとの報告もあるが¹⁴⁾、腎機能低下症例では高カリウム血症が生じやすいため、専門医が慎重にモニターしながら使用することが必要である。なお最近発売されたエプレレノン[®]は、糖尿病性腎症およびGFR<50 mL/minでは禁忌である。

Ca拮抗薬の併用は日常臨床において頻度が高いと考えられる。安定した降圧が得られやすく、また代謝系などへの影響も少ないため安全に用いられる。腎保護の観点からは輸出細動脈の拡張作用を有する薬剤が望ましく、また心血管系イベント予防のためには交感神経刺激作用が最小限となる長時間作用型の薬剤で、かつ心拍数を増やさないことが期待される薬剤が望ましい。

CKD患者におけるβ遮断薬の使用については有効性に関する知見が乏しく、また腎不全時に用量調節が必要なためもあり、あまり一般的ではない。しかし、心血管イベント抑制を念頭におけばその使用の意義について見直す必要がある。αβ遮断薬カルベジロールでは腎保護作用やアルブミン尿抑制作用が報告されている¹⁵⁾。CKD患者におけるこのクラスの薬剤使用について今後知見が蓄積することを期待したい。

III. 保存期腎不全における降圧療法の注意点

RAS阻害薬（ACE阻害薬、ARB、アルドステロン拮抗薬）を腎機能低下患者に投与する際の注意点を中心に述べる。

すでに述べたようにCKD 4以降などの腎不全の進行した患者においても腎保護、心血管保護のために可能な限りRAS阻害薬を用いることが望ましいが、これらの薬剤は投与開始後の急速な腎機能

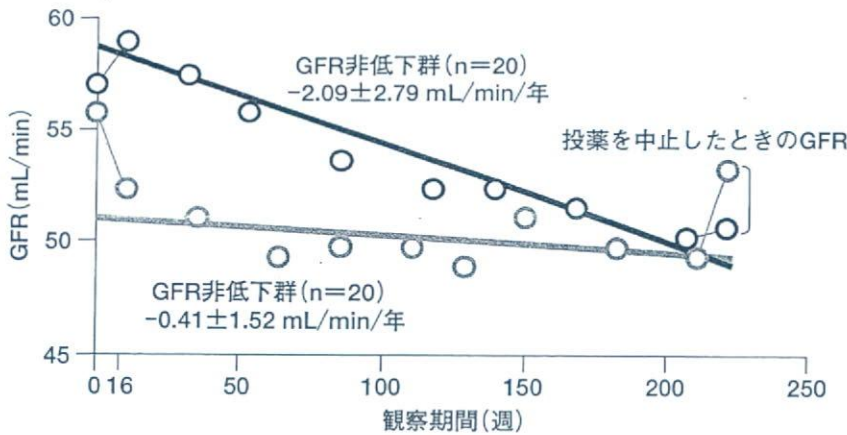


図4 早期の糸球体濾過量の低下と腎保護作用

対象：30≤Ccr≤90 mL/min かつ 80<DBP<110 mmHg (文献 16) より引用)

表 CKD ステージ 3 以上の場合の高 K 血症の緊急治療

- ・ グルコン酸 Ca の静注 (心保護) (10 mL を 5 分間で静注)
- ・ ループ利尿薬の静注 (排泄促進) (フロセミド 20 mg + 生食水 20 mL)
- ・ 重炭酸ナトリウムの静注 (細胞内への移行促進) (7%炭酸水素 Na 20 mL)
- ・ ブドウ糖 10 g にインスリン 1 単位の割合での点滴静注 (細胞内への移行促進)
(高血糖ではグルコースは不要)
- ・ 陽イオン交換樹脂 30 g を微温湯 100 mL に溶解して注腸, 留置 1 時間 (体外へ除去)
- ・ 血液透析 (体外へ除去)

低下 (急性腎不全) や高カリウム血症のリスクのために、腎機能低下症例 (血清クレアチニン > 3 mg/dL) での RAS 阻害薬の処方率は必ずしも高くない。

RAS 阻害薬を積極的かつ安全に処方するために、すべての CKD 患者において、RAS 阻害薬投与開始後 2 週間以内に血清クレアチニンと K 値のチェックを行うべきである。ハイリスク症例では数日～1 週間でのチェックが望ましい。いずれにしても、ハイリスク患者においては少量からスタートし慎重にモニターしながら可能な限り増量していく必要がある。

1. 腎機能低下について

RAS 阻害薬投与後早期に腎機能低下を認める症例では、十分な糸球体内圧の低下がみられたことが示唆され、長期的な腎保護効果が期待される (図 4)¹⁶⁾。30%以内の血清クレアチニン値の上昇では腎保護が期待されるため投与と継続することが推奨されるが、それ以上の上昇をみれば RAS 阻害薬を減量し、特に前値の 50%以上の増加をみた場合には中止し、必要に応じて腎血管狭窄の有無を

チェックする。腎血管狭窄の確認は腎血流ドプラが有用であるが、身体所見として、腎動脈由来の血管雑音の有無を左右両側、腹部背部両面の聴診で確認することも意義がある。

また、腎機能が安定して服用継続されている場合でも、脱水や NSAIDs の使用、心不全などにより腎血流が減少すると急性腎不全の発症のリスクが高まるため、日頃から脱水や、NSAIDs の乱用を避けるよう指導しておくことが重要である。高齢者の慢性疼痛 (腰痛、関節リウマチなど)、利尿薬併用中、また感冒罹患時の発熱、下痢・食思不振などに注意する。

2. 高カリウム血症について

RAS 阻害薬投与時の高カリウム血症 (5.5 mEq/L 以上) の原因と対策について述べる。急激な腎機能の悪化がみられた際には RAS 阻害薬を減量もしくは中止する。また代謝性アシドーシスを伴うことも多いが、確認のためには血液ガス分析を行うのが望ましい。アシドーシスが存在すれば重曹の投与を考慮する。ループ利尿薬投与によってア

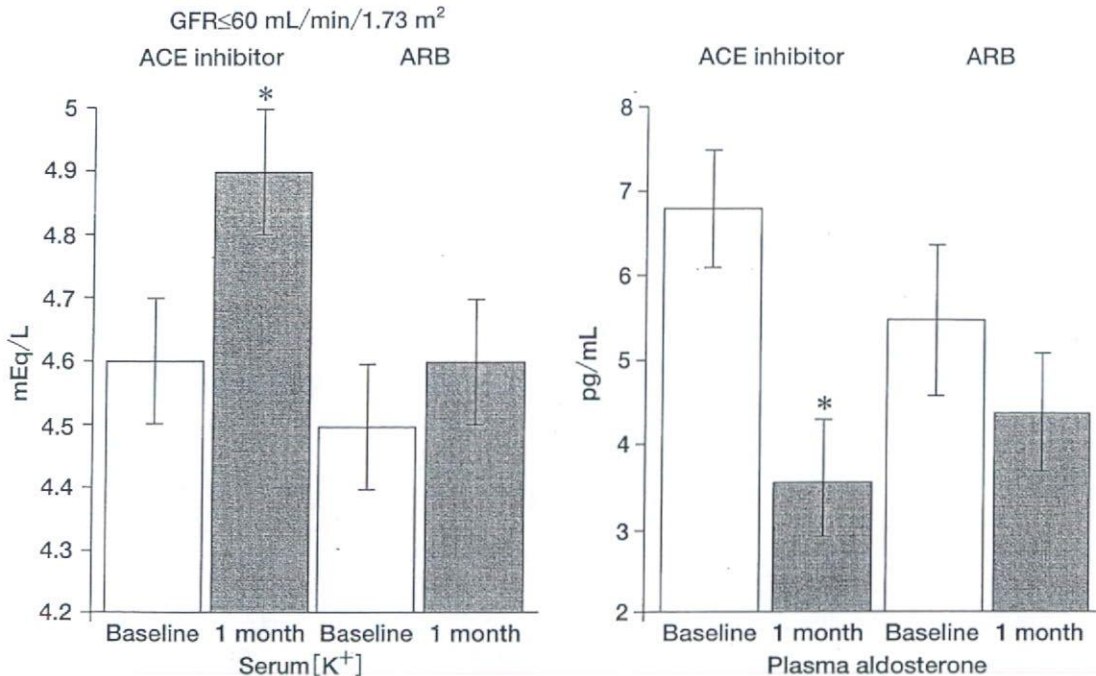


図5 ARBとACE阻害薬のKとplasma aldosteroneに対する影響(文献17)より引用
* $p < 0.05$ vs baseline

シドーシスの改善とK排泄増加が生じる。また、K摂取過剰のことも多く、生野菜、果物、生ジュースの摂取量をチェックし、過量なら是正する。それでも高カリウム血症が持続すればイオン交換樹脂の投与にてコントロールする。抗アルドステロン薬を処方している場合には中止する。以上の処置にても高カリウム血症(5.5 mEq/L以上)が持続する場合にはRAS阻害薬の減量/中止を考慮する。なお、緊急性のある高カリウム血症をみた場合には速やかにしかるべき処置をとる(表)。

ACE阻害薬とARBの間に血清Kに対する影響の違いが報告されている。腎機能低下患者において、ARB投与群での血清K上昇はACE阻害薬投与群に比べてわずかであった(図5)¹⁷⁾。

文献

- 1) Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al: Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 36: 646-661, 2000
- 2) Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH: Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular

injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 307 (11): 652-659, 1982

- 3) Fujita T, Ando K, Nishimura H, et al; Cilnidipine versus Amlodipine Randomised Trial for Evaluation in Renal Disease (CARTER) Study Investigators: Antiproteinuric effect of the calcium channel blocker cilnidipine added to renin-angiotensin inhibition in hypertensive patients with chronic renal disease. *Kidney Int* 72: 1543-1549, 2007
- 4) Ishimitsu T, Kameda T, Akashiba A, et al: Efonidipine reduces proteinuria and plasma aldosterone in patients with chronic glomerulonephritis. *Hypertens Res* 30: 621-626, 2007
- 5) Nakamura T, Sugaya T, Kawagoe Y, et al: Azelnidipine reduces urinary protein excretion and urinary liver-type fatty acid binding protein in patients with hypertensive chronic kidney disease. *Am J Med Sci* 333: 321-326, 2007
- 6) Remuzzi G, Bertani T: Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 339 (20): 1448-1456, 1998
- 7) Nangaku M, Fujita T: Activation of the renin-angiotensin system and chronic hypoxia of the kidney. *Hypertens Res* 31 (2): 175-184, 2008
- 8) de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al: Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 110 (8): 921-927, 2004
- 9) Solomon SD, Rice MM, Jablonski KA, et al; Preven-

- tion of Events with ACE inhibition (PEACE) Investigators : Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation* 114 (1) : 26-31, 2006 (Epub 2006 Jun 26)
- 10) Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al : Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 23 : 754-762, 1995
 - 11) Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al ; AIPRD Study Group : Progression of chronic kidney disease : the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition : a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 139 : 244-252, 2003
 - 12) Agarwal R, Andersen MJ : Prognostic importance of clinic and home blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 69 : 406-411, 2006
 - 13) Bakris GL, Toto RD, McCullough PA, et al ; GUARD (Gauging Albuminuria Reduction With Lotrel in Diabetic Patients With Hypertension) Study Investigators : Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria : results of the GUARD study. *Kidney Int* 73 (11) : 1303-1309, 2008
 - 14) Schjoedt KJ : Beneficial impact of spironolactone on nephritic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 70 : 536-542, 2006
 - 15) Bakris GL, Hart P, Ritz E : Beta blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 70 (11) : 1905-1913, 2006
 - 16) Apperloo AJ, de Zeeuw D, de Jong PE : A short-term antihypertensive treatment-induced fall in glomerular filtration rate predict long-term stability of renal function. *Kidney Int* 51 : 793-797, 1997
 - 17) Bakris GL, Siomos M, Richardson D, et al : ACE inhibition or angiotensin receptor blockade : impact on potassium in renal failure. VAL-K Study Group. *Kidney Int* 58 (5) : 2084-2092, 2000

* * *

「腎と透析」特集案内

63 卷 1 号 (2007年 7 月)	特集 腎疾患の血管病変	(2,680 円)
2 号 (2007年 8 月)	特集 日常診療で遭遇する尿路トラブル	(2,680 円)
3 号 (2007年 9 月)	特集 腎疾患診療におけるセーフティマネージメント	(2,680 円)
4 号 (2007年10月)	特集 これだけは知っておきたい分子腎臓学 2007	(3,600 円)
5 号 (2007年11月)	特集 1 透析患者の糖尿病合併症をどうケアするか	(2,680 円)
	特集 2 腎と妊娠	
6 号 (2007年12月)	特集 CKD (慢性腎臓病) の食事療法	(2,680 円)
増刊号 (2007年12月)	特集 輸液のすべて—基本から実際まで	(8,000 円)
64 卷 1 号 (2008年 1 月)	特集 IgA 腎症の最近の進歩	(2,700 円)
2 号 (2008年 2 月)	特集 1 CKD-MBD : 新しい疾患概念を巡って	(2,700 円)
	特集 2 糸球体上皮細胞障害 (傷害) ・糸球体硬化の進行機序	
	特集 3 尿細管間質線維化と微小血管障害	
3 号 (2008年 3 月)	特集 CKD とレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系	(2,700 円)
4 号 (2008年 4 月)	特集 痛風 ・ 高尿酸血症のすべて	(2,700 円)
5 号 (2008年 5 月)	特集 透析トラブル Q&A	(4,800 円)
6 号 (2008年 6 月)	特集 ネフローゼ症候群 : 最新の知見	(2,700 円)
65 卷 1 号 (2008年 7 月)	特集 ここを理解すれば水電解質がわかる	(2,700 円)

上記のご注文ならびに在庫照会は下記までご連絡下さい。定価は税込価格です。

東京医学社 (販売部) 〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-20-13 TEL03-3265-3551 FAX03-3265-2750

日本臨牀 第66巻・第9号（平成20年9月号）別刷

特集：ワクチン

CKDの諸病因・諸病態

守山敏樹

CKDの諸病因・諸病態

守山敏樹

Causes and characteristics of CKD

Toshiki Moriyama

Osaka University Health Care Center

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is common in Japan and worldwide. The estimated prevalence of CKD in Japanese adults was 10.6% in 2005, based on the survey conducted by the Japanese Society of Nephrology. The most common risk factors for CKD include diabetes, hypertension and cardiovascular disease. Major outcomes of CKD include progression to kidney failure and increased risk for cardiovascular disease. CKD is usually silent until its late stages, thus many patients with CKD are detected only shortly before the onset of symptomatic kidney failure, when there are few opportunities to prevent adverse outcomes. Earlier detection allows for more time for evaluation and treatment but requires explicit testing strategies for asymptomatic individuals at increased risk. Understanding the strengths and limitations of CKD testing and risk factors of CKD is critical for appropriate management of CKD patients. The goal of this paper is to discuss CKD testing and early detection in clinical practice and its application to public health initiatives, with attention to limitations and appropriate interpretation.

Key words: cardiovascular events, end stage renal failure, risk factors

はじめに

CKD (chronic kidney disease: 慢性腎臓病) の概念は米国から提唱され、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増加傾向を示し、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、今後増加が予想される、などの認識が広まったこ

とが考えられる。従来の腎臓病の疾患名と比較して、CKDの概念はシンプルであるが、これはCKDの意義が腎臓病学の枠を越え広く医療の領域にかかわること、そして一般社会への啓発が重要と考えられるため、非専門医、コメディカルスタッフ、更には一般市民にとって理解されやすいことを重視したためである。

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⁾。一方、米国循環器学会は心血管疾患(CVD)のリスクとしての

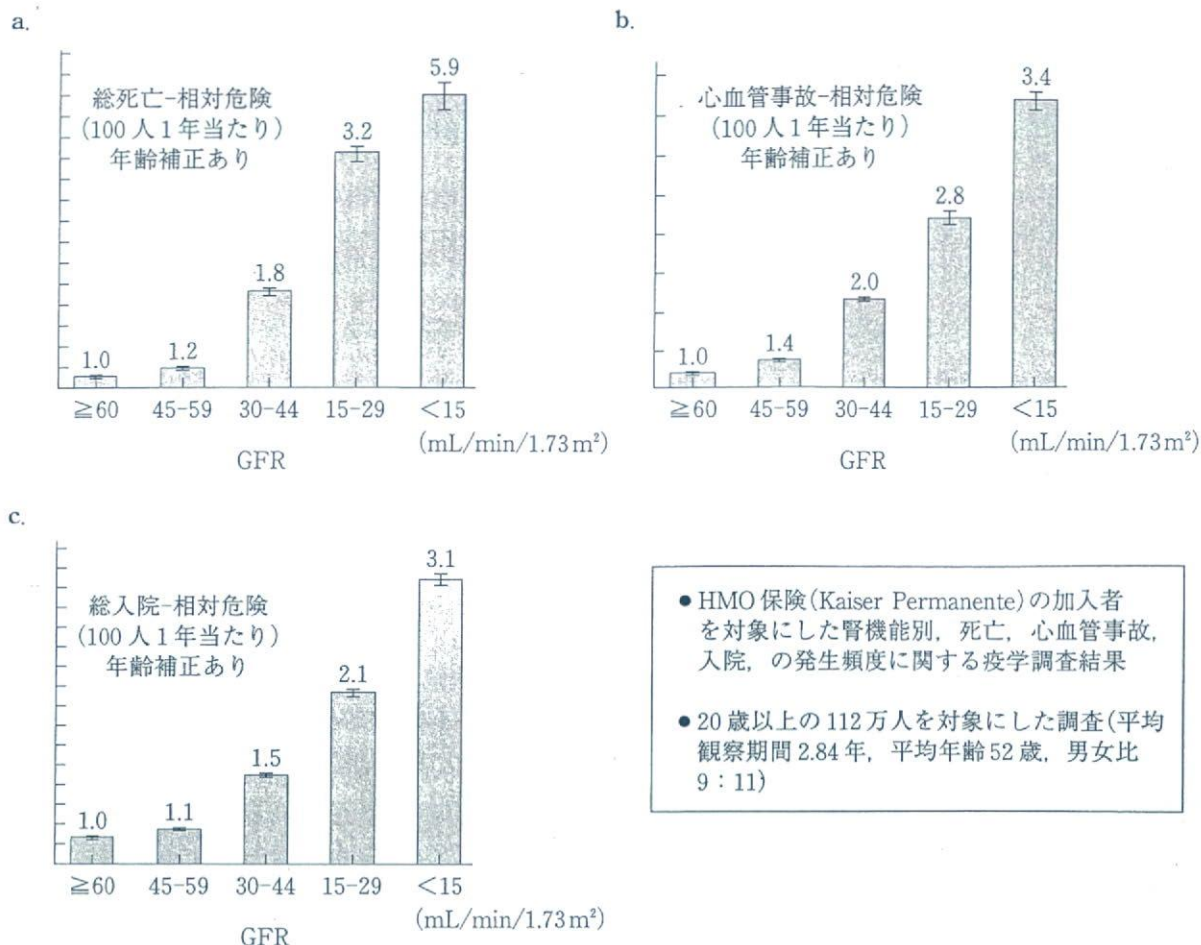


図1 腎機能(GFR)別の死亡(a), 心血管事故(b)および入院(c)の相対危険(文献⁴⁾より改変)

CKDの重要性を踏まえて、2003年にはCVDリスクとしてのCKDに関するscientific statement²⁾を、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 advisory³⁾を発表している。図1に米国での大規模疫学研究の結果を示すが⁴⁾、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もって受け止められた。

1. CKDの功績と課題

慢性腎臓病、CKDの概念の普及は我が国の医療の質を高めることに寄与することが期待される。すなわち、CKDが広くかかりつけ医、腎臓以外の専門領域の医師に認知され、その早期からCKDを意識した診療、特にCVDのリスク因子としてこれに介入する診療が広まることに

より従来からの生活習慣病診療に新たな視点を加え、人々の生命予後改善へと資することが期待される。

一方、留意すべき点としてCKDという診断名によって、かかりつけ医はもとより腎専門医ですら‘思考停止’をきたす懸念をあげたい。CKDという診断は病態へのアプローチの入り口として認識されるものであって、その病因、病態へと思考を進めることこそ、CKDの真に目指すところであるといえる。CKDの概念では背景因子、原疾患が考慮されておらず、腎機能と尿タンパクのみでステージ分類されており、その対処法、予後まで踏み込んで議論するには限界があることをはっきりと認識すべきかと思われる。

2. CKD診断とリスク因子の評価

日常診療におけるCKDの概念の最大の利点

表 1 CKD 発症/進行のリスクファクター

治療の可能性	リスクファクター
可能	<ul style="list-style-type: none"> ・ 高血圧 ・ 糖尿病, メタボリックシンドローム, 肥満, 脂質異常症 ・ 喫煙 ・ 代謝性因子(アシドーシス, 高リン血症, 貧血) ・ 高タンパク摂取/高食塩摂取 ・ 腎毒性の薬剤(特に NSAIDs), サプリメント ・ 膠原病 ・ 尿路結石, 尿路感染
不可能	<ul style="list-style-type: none"> ・ CKD の家族歴 ・ CVD ((心血管疾患)の合併) ・ 高齢, 男性 ・ 片腎 ・ 低出生時体重

はスクリーニングのツールとして心血管事故および末期腎不全のリスクを早期に認識することにある。ついでには、CKD という切り口に対するリスク評価を心がけることが肝要である。日本腎臓学会のCKD診療ガイドにおいて、CKD発症・進行のリスクファクターが提示されている⁵⁾。表1に治療・介入可能なリスクと介入不可能なリスクに分けて示す。

茨城県での健康診断受診者10年間の追跡結果解析によれば⁶⁾、検診受診者で10年間の経過観察中にCKDステージ1-2(尿タンパク陽性)となるリスクファクターは、年齢、血尿、高血圧、耐糖能異常、糖尿病、脂質代謝異常、肥満、喫煙であった。この結果から、CKDハイリスク群では、禁煙を指導し、高血圧、糖代謝異常・糖尿病、脂質代謝異常症、肥満の治療を行う必要がある。また男性では女性に比して尿タンパクが陽性となる割合が高いことが示されており、より厳格な治療・生活習慣改善が求められる。一方、腎機能低下($eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)を示すCKDステージ3が生じるリスクファクター(≡CKDの進行のリスク)としては、年齢、腎機能($eGFR$)、タンパク尿、血尿、高血圧、脂質代謝異常、糖尿病治療中、肥満(女性のみ有意)、喫煙であった。男性、女性で多少重みは異なるが、これらがCKD進行のリスク因子と考えられる。従来想定されてきたリスクファク

ターがここにははっきりと根拠をもって示されており、日本人でのエビデンスが明らかとなったことは大変意義深い。

3. 各CKDステージでの基本的アプローチ

a. ハイリスク群

腎機能正常($GFR \geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)かつ検尿などに異常を認めないが、CKDリスクファクターを有する場合(CKDの家族歴、高血圧、糖尿病、メタボリックシンドローム、常用薬服用など、表1参照)定期的な尿検査を実施し、CKDの早期発見を心がける。微量アルブミン尿測定は早期発見に極めて有効であるが、現行の健康保険では、尿中アルブミン定量精密測定は「早期糖尿病性腎症患者であって微量アルブミン尿を伴うもの(糖尿病性腎症第1期および第2期)に対して行った場合に3ヶ月に一回限り算定できる」とされている。したがって、糖尿病性腎症と病名がついた場合のみ3ヶ月に1度の測定が保険で認められることになる。実際には、尿アルブミン定量は高血圧性腎障害や、メタボリックシンドロームに伴うCKDにおいても早期診断に有用である。また、尿アルブミンはCVDの独立した危険因子であることも明らかとなっている。以上から、糖尿病性腎症以外のCKD診療において尿アルブミン測定が保

表2 成人に多い腎疾患

	一次性	二次性	遺伝性・先天性
糸球体疾患	IgA腎症 微小変化型ネフローゼ症候群 巣状分節性糸球体硬化症 膜性腎症 膜性増殖性糸球体腎炎 原発性半月体形成性腎炎	糖尿病性腎症 高血圧性腎症(腎硬化症) ループス腎炎 顕微鏡的多発血管炎 (ANCA関連血管炎) C型肝炎ウイルス関連腎症	Alport症候群 Fabry病 良性家族性血尿
尿細管間質疾患	慢性間質性腎炎	痛風腎 虚血性腎症	多発性嚢胞腎

険で認められることが強く望まれている。

b. ステージ1, 2

腎機能正常($GFR \geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)または軽度低下($90 > GFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)であり、かつ腎障害(ニタンパク尿)を伴う状態である。腎生検の適応も考慮すべき狭義の腎疾患(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。

1) 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などを有さない検尿異常をみたら、糸球体腎炎、膠原病性腎障害などの存在を念頭に置いて、早急に腎臓専門医に紹介し、腎生検など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、タンパク尿が大量でネフローゼ症候群を呈する場合も直ちに専門医の診療が必要である。表2に成人に多い腎疾患を示す。これらの多くは末期腎不全の大きなリスクであるとともに、心血管事故のリスク因子である。

2) 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ないことが多い。こちらに含まれる患者数の方が多いため、プライマリ・ケア医の役割が非常に重要である。また、心血管事故のリスクとして重要である。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。

c. ステージ3, 4

ステージ3は腎機能中等度低下($60 > GFR \geq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)、ステージ4は腎機能高度低下($30 > GFR \geq 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)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。40-69歳では $eGFR < 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、70歳以上では $eGFR < 40 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 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)、脱水など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、心血管リスク軽減、イベント発生回避を念頭に置いた腎不全治療が重要となる。

4. 予後から考えるCKD

CKDとして一括される病態において、心血管イベントのリスク因子としてのCKDと末期腎不全のリスク因子としてのCKDの差異につき考えてみる。最も大きな違いは、CKDの存在が心血管イベントに対しては確率的影響を及ぼし、末期腎不全出現には確定的影響の様式で関与することである。すなわち、心血管イベントはCKDのどのステージからでもCKDの非存在時よりは高率に発症し、かつCKDステージが進行するにつれてその確率は上昇する。一方、末期腎不全に至る場合、通常腎機能低下は比較的長期間の経過で進行するのであって、心血管

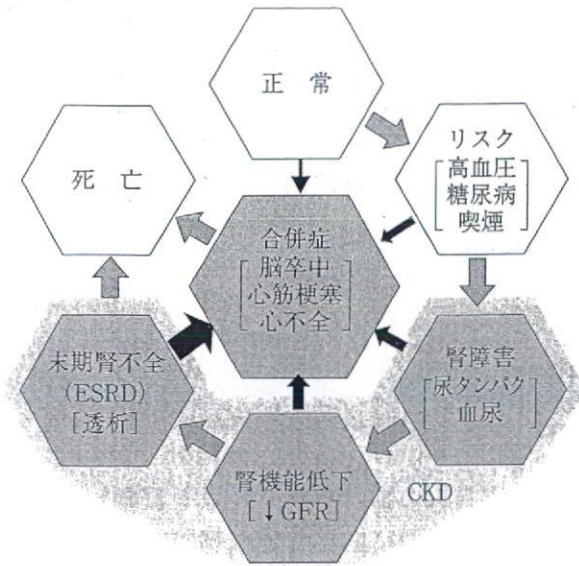


図2 CKDの発症と進行の概念

イベントのような突然の発症様式をとることはない。そしてそのリスクはCKDステージの進行とともに高まっていくと考えられる。この違いを念頭に置きながらCKD診療にあたることは重要と考えられる。図2はCKD診療ガイドに示されたCKD発症・進展の概念図であるが、心血管合併症が中心に据えられておりCKDのいずれのステージからも発症すること、そして末期腎不全はCKDのステージに沿って進行することが理解されやすいものとなっている。

a. 心血管イベントのリスク

eGFR<90mL/min/1.73m²の対象者27,998人を66カ月観察し、腎死とCVDによる死亡の発症率を追跡調査したKeithらの報告⁷⁾では、CKDの病期分類2-4期の順に各々、腎死が1.1%、1.3%、19.9%であったのに対して、CVDによる死亡は19.5%、23.3%、45.7%であった。すなわち、多くのCKD患者(特にステージ2-3)では、腎代替療法が必要な末期腎不全に至ることなく死亡していることを意味する。この死亡の原因がほぼCVDと推定されており、本研究からCKD患者をCVDの高リスク群であることを認識することの重要性が実感される(図3)。また既に図1に示したように、腎機能低下と心血管事故、総死亡、入院のリスクの間にはdose-responseが存在することも明らかである。我

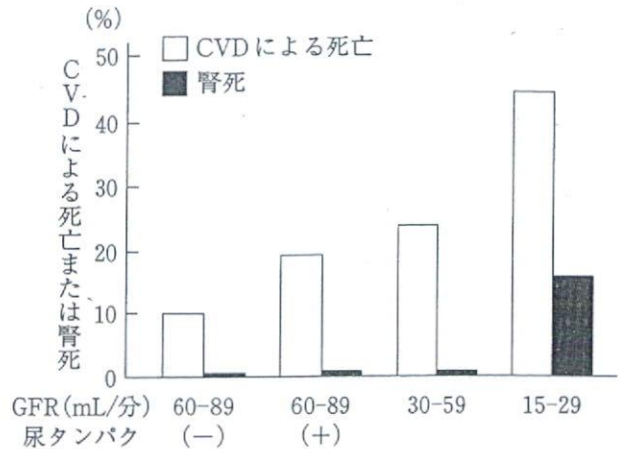


図3 腎機能別にみたCVDによる死亡とESRD(移植を含む)発症率(米国の成績)(文献⁷⁾より改変)

が国においてもCVDのリスクとしてのCKDに関する報告がなされているが、eGFR<60mL/min/1.73m²から心血管イベントリスクが高まることは示されている⁸⁻¹⁰⁾。しかし、更に細かい腎機能階層別の心血管リスク増加に関する知見は十分とはいえず、これからの課題と考えられる。

また、微量アルブミンの存在は糖尿病患者においてCVDのリスクであることは古くから知られていたが¹¹⁾、一般住民においても微量アルブミンの出現によってCVD発症、冠動脈疾患発症・死亡リスクが有意に高まることが報告された^{12,13)}。また、顕性タンパク尿の存在により心血管イベントの発症率が高まることは古くから報告されているところである¹⁴⁾。

b. 末期腎不全に至るCKDの特徴

CKDという観点から末期腎不全のリスクを考察すると次のようになる。

日本人のGFRの低下速度は平均0.36mL/min/1.73m²/年であり、40-69歳で50mL/min/1.73m²以下、70-79歳では40mL/min/1.73m²以下の腎機能の場合、腎機能低下速度が有意に早まる。その際、タンパク尿(試験紙法で+1以上)の存在でどの年齢層でも腎機能低下速度はおおよそ2倍となる¹⁴⁾。進行した腎機能の低下(CKDステージ4, 5)は末期腎不全のリスクであり、タンパク尿およびアルブミン尿陽性も末

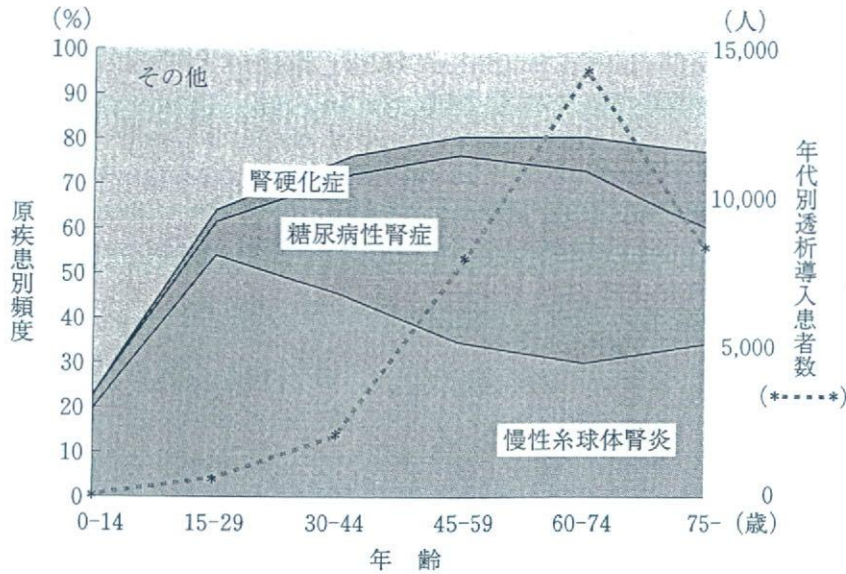


図4 年代別慢性腎不全原疾患の頻度
 (日本透析医学会(編):わが国の慢性透析療法の現況
 (2000年12月31日現在)より改変)

期腎不全のリスクである。タンパク尿、アルブミン尿の程度が増すごとにリスクが高くなる。糖尿病では微量アルブミン尿出現は末期腎不全のリスクとなる。また治療による、タンパク尿、アルブミン尿の減少の程度は、腎機能悪化抑制と相関がある。一方、尿潜血(試験紙法)は、男性において末期腎不全のリスクであるが、その関与度はタンパク尿に比べると弱い。また、尿潜血と尿タンパクの両方が陽性の場合、末期腎不全のリスクが高い。

我が国の末期腎不全の原疾患としては、透析導入疾患のデータから従来明らかになっているように糖尿病、慢性糸球体腎炎、腎硬化症が3大疾患となっており、これらで約78%を占める。透析導入の年代別に頻度を表したものが図4である。これらのうち前2者は1g/日以上タンパク尿(アルブミン尿)を呈することが多い。タンパク尿の存在は末期腎不全へと至る大きなリスクであり、井関¹⁵⁾らによればタンパク尿がある場合の1,000人あたりの末期腎不全発症人数は、86.8人(Ccr<50.2), 13.6人(Ccr: 50.2-63.9), 8.3人(Ccr: 64.0-79.3), 7.9人(Ccr>79.4)であり、タンパク尿がない場合、1.2人(Ccr<50.2), 0.7人(Ccr: 50.2-63.9), 0.04人(Ccr: 64.0-79.3), 0.13人(Ccr>79.4)であり、タンパク尿がある

場合、Ccrの低下は末期腎不全のリスクといえるが、タンパク尿がない場合、軽度腎機能低下患者の末期腎不全のリスクは高くないといえる。この事実は特に腎機能が軽度低下した高齢者の診療にあたって、タンパク尿の有無によってリスクを判断し、専門医への紹介を考慮する際に参考となると考えられる。

おわりに

CKDにおける心血管イベントリスクは腎機能低下、尿中アルブミン排泄いずれの観点でも閾値は明らかでなく、軽度の異常を伴う時点からそのリスクの有意な上昇を認める。これに対して末期腎不全へと至るリスクには、閾値の存在が想定され、中等度以上の腎機能低下の存在もしくは顕性タンパク尿の持続によって明白に上昇する。我が国におけるCKDの心血管イベント、および末期腎不全発症リスクの定量的解析はいまだ十分ではなく、特にこれら両者を同時に比較検討した研究はない。今後、腎機能とタンパク尿の両者の心血管イベント、末期腎不全発症に対する寄与度を定量的にとらえ、CKDという観点からの心血管イベントおよび末期腎不全のリスク評価を確立していくことが重要な課題と考えられる。

■ 文 献

- 1) K/DOQI Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39: 1-266, 2002.
- 2) Sarnak MJ, et al; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 108(17): 2154-2169, 2003.
- 3) Brosius FC 3rd, et al; American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; Council on High Blood Pressure Research; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Epidemiology and Prevention; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney And Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: developed in collaboration with the National Kidney Foundation. *Circulation* 114(10): 1083-1087, 2006.
- 4) Go AS, et al: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351(13): 1296-1305, 2004.
- 5) CKD 診療ガイド (日本腎臓学会編), 東京医学社, 2007.
- 6) Yamagata K, et al: Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 71: 159-166, 2007.
- 7) Keith DS, et al: Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 164: 659-663, 2004.
- 8) Ninomiya T, et al: Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Kidney Int* 68: 228-236, 2005.
- 9) Irie F, et al: The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int* 69: 1264-1271, 2006.
- 10) Nakayama M, et al: Kidney dysfunction as a risk factor for first symptomatic stroke events in a general Japanese population—the Ohasama study. *Nephrol Dial Transplant* 22: 1910-1915, 2007.
- 11) Dinneen SF, Gerstein HC: The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 157: 1413-1418, 1997.
- 12) Hillege HL, et al: Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 106: 1777-1782, 2002.
- 13) Klausen K, et al: Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 110: 32-35, 2004.
- 14) Kannel WB, et al: The prognostic significance of proteinuria: the Framingham study. *Am Heart J* 108: 1347-1352, 1984.
- 15) Iseki K, et al: Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. *Am J Kidney Dis* 44(5): 806-814, 2004.

特集：腎移植

腎移植後の免疫抑制薬と生活習慣病

守山敏樹

日本腎臓学会誌 第50巻 第7号 別刷

(平成20年10月31日発行)

特集：腎移植

腎移植後の免疫抑制薬と生活習慣病

守山敏樹

はじめに

腎移植の進歩に伴って、移植患者の予後はグラフト成着、生存率いずれの面でも大きく改善し、移植後長期にわたる全身管理の重要性が高まり、生活習慣病に対する配慮は欠かすことができないものとなってきた。わが国では、慢性的なドナー不足もあり、グラフトの長期成着に対する必要性は欧米諸国のそれを上回るものがある。海外での報告では、腎移植後の心血管疾患の発症率は健常人の50倍にも上るとされ¹⁾、移植患者の死因の半数以上は心疾患、脳血管などで占められている(図1)²⁾。また、わが国でも同様の傾向が認められる。言うまでもなく、これらの動脈硬化性疾患の発症・進展には高血圧、脂質異常症、糖尿病などの生活習慣病が深く関与しており、その適切な管理が予後改善にとって重要である。移植患者が継続的に服用する免疫抑制薬は、これらの生活習慣病発症を促すものが多く注意が必要である。

本稿では、移植後の生活習慣病について、免疫抑制薬の関与を中心に解説する。

近年使用される免疫抑制薬とその副作用一覧

表1に、維持療法期以降に用いられる免疫抑制薬一覧および、それぞれの薬剤の代表的な副作用を示す³⁾。なお、いずれの免疫抑制薬においても感染症の新規発症・増悪については注意を払う必要がある。また、頻用される免疫抑制薬の組み合わせでしばしば認められる異常について表2に示す。ここに見られるように、患者の病態に応じた免疫抑制メニューの選択も考慮することが、生活習慣病への対応にとって重要と考えられる。

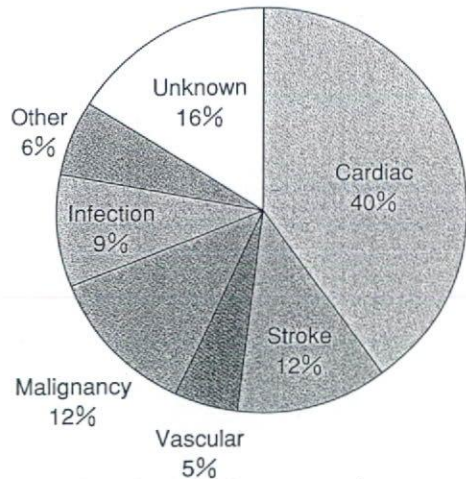


図1 腎移植患者の死亡原因
1984~1998年に初回の腎移植が実施された1,260例中の死亡例192例を対象に分析した。(文献2より引用)

高血圧

高血圧(140/90 mmHg以上)の頻度は免疫抑制薬の種類、移植後の年数などにより異なるが、概ね腎移植患者の50~80%程度に認められる、最も頻度の高い合併症の一つである。また移植後、腎機能が低下するほど血圧の上昇が認められる。腎移植患者での腎機能によるCKDのステージごとの血圧は、ステージ1(GFR>90 mL/min)の平均収縮期血圧120 mmHgから、腎機能低下に伴ってステージ2(GFR: 60~90 mL/min)で131 mmHg、ステージ3(GFR: 30~59 mL/min)で133 mmHg、ステージ4(GFR: 15~29 mL/min)で139 mmHgと上昇することが示されている⁴⁾。移植後高血圧の原因は多因子であり、1) ステロイドやカルシニューリン阻害薬(CNI)などの免疫抑制薬の影響、2) 移植腎機能障害(chronic allograft nephropathyなど)、3) 腎動脈狭窄(native kidney または移植腎)などがあげられる²⁾。特にシク