



Life Style Medicine

Journal of Life Style Medicine

別刷

発行：株式会社 先端医学社
〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 KDX 浜町ビル



どのようなライフスタイルがCKDのリスクなのか？

／ 守山 敏樹

MORIYAMA Toshiki
大阪大学保健センター

Summary

CKDは、高血圧、糖尿病などと比肩しうる common disease であることが明らかとなったが、しばしばその背景因子に不適切なライフスタイルが存在する。また、CKDの重要な臨床的アウトカムは末期腎不全と心血管事故であるが、とくに後者についてライフスタイルの関与はよく知られている。その意味で、CKD診療において、ライフスタイル是正に意を尽くすことは重要であり、理にかなっているが、末期腎不全への進行とライフスタイルの関連についてはこれまであまり注目されていなかったきらいがある。本稿ではCKDの発症・進展に及ぼすライフスタイルの影響につき概説し、CKD予防と治療におけるライフスタイル是正の重要性を理解する一助となることを期待する。

はじめに

慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) という概念が米国で提唱されたのは2002年である。それ以降わが国においてもこの新たな疾患概念の普及が腎臓学会を中心に広く図られ、社会における認知度も上がってきている。CKD概念の特徴として、1) これまで一般医の

方からみると専門性が高く馴染みにくいと考えられてきた腎疾患が、高血圧、糖尿病、脂質異常症などと同様に心血管疾患 (cardiovascular disease : CVD) の危険因子であることを強調したものであり、2) またその頻度がCKDという概念で考えると従来の腎疾患のイメージを覆すほど高いものであることが明らかとなった、などがあげられよう。すなわち、CKDが生活習慣病の一角を確かに占めるものであり、ライフスタイルがCKDの発症・進展にかかわることが強く示唆されるといえる。本稿では、ライフスタイルとCKDの関係を中心に解説し、生活習慣病としてのCKDの特性を述べ、CKD診療におけるライフスタイル是正の重要性を理解いただく

Key Words

喫煙 飲酒 運動 肥満 食塩摂取 NSAIDs

一助としたい。

1. CKDは common disease である

わが国におけるCKDの頻度について、日本腎臓学会慢性腎臓病対策委員会疫学調査ワーキングが調査をおこなった。全国8ヵ所の20歳以上の健診データをもとに、日本人の年齢、性別、人口構成比で補正して推計したところ、CKDステージ3～5 [推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR) 60ml/min/1.73m²未満] は成人人口の約10.6%の1,098万人、またCKDステージ1～2 (腎機能低下なく、蛋白尿陽性) は2.3%の232万人となった。これらのCKD患者は末期腎不全 [end-stage renal disease : ESRD (維持透析患者)] の予備群として、CKD患者全体を氷山にたとえると、透析患者が氷山の一角であり、それ以外のCKD患者は氷山の海面下部分を形成するものとして存在する (表①)。CKDの診断基準を満たす患者は1,300万人を超えることになり、高血圧、糖尿病にも比肩されるようなcommon diseaseであるといえる。九州、久山町での検討では、CKDが経年的に増加しているとの指摘もあり、その背景因子にライフスタイルの変化の存在が推測されているところである。

2. わが国の疫学研究から示されたCKDのリスクファクターとは何か?

茨城県の40歳以上の住民健診データ12万3,764人分を用いたYamagataらの報告¹⁾にもとづき、CKD発症および進展のリスクファクターにつき述べる。10年間の観察期間中、新規に発症したCKDステージ1～2 (eGFR \geq 60ml/min/1.73m²かつ尿蛋白定性 \geq +1) は4,307人、ステージ3～5 (eGFR < 60ml/min/1.73m²) は1万9,411人であった。検診受診者で10年間の経過観察中にCKDステージ1～2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 tolerance : IGT)、糖尿病、脂質代謝異常、肥満、喫煙であった。また、男性では女性にくらべて尿蛋白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 (表②)。

表① 日本のCKD患者数

CKD 1	61 万人 (0.6%)
CKD 2	171 万人 (1.7%)
CKD 3～5	1,098 万人 (10.6%)
うち、CKD 5D	: 27.5 万人
(日本透析医学会編:わが国の慢性透析療法の現況, 2007 速報値)	
CKD 1～5	1,330 万人 : 12.9% (8人に1人)
尿蛋白陽性 or GFR50 未満	591 万人 : 5.7%

調査協力施設

札幌医科大学, 福島県立医科大学, 自治医科大学
筑波大学, 金沢医科大学, 山形大学, 虎の門病院
大阪大学, 宮崎大学, 九州大学, 琉球大学

一方、10年間の経過で腎機能低下 (eGFR < 60ml/min/1.73m²) をきたした状態であるCKDステージ3が発症するリスクファクター (= 進行のリスク) としては、年齢、腎機能 (eGFR)、蛋白尿、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 (表③)。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。以下に代表的なライフスタイルとCKDの関連について述べる。

3. 喫煙はCKDの発症および進展の危険因子である

喫煙とCKDの関係を報告した最初の大規模縦断的観察研究は、米国の65歳以上の高齢者を対象としたCardiovascular Health StudyにもとづいたBleyerらの報告²⁾であろう。非糖尿病高齢者4,142人 (白人95%, 男性73.4 \pm 5.8歳, 女性72.4 \pm 5.4歳) を3～4年観察した結果、2.8%の症例において0.3mg/dl以上のクレアチニン (Cr) の上昇が認められた。多変量ロジスティック回帰分析によって、CKDの進展関連因子として、体重、年齢、観察開始時のCr値、内頸動脈の内膜肥厚、収縮期血圧に加えて、観察期間中の1日平均喫煙本数が独立した腎予後予測因子として同定された [喫煙5本/日に対する多変量補正オッズ比1.31 (95%信頼区間1.12～1.52)]。喫煙本数の増加に伴いオッズ比が上昇すること

表④ CKD ステージ1, 2 発症リスク (Yamagata K et al, 2007¹⁾より改変引用)

予測因子	男			女		
	ハザード比	95%信頼区間	p	ハザード比	95%信頼区間	p
年齢	1.02	1.02~1.03	<0.0001*	1.03	1.03~1.04	<0.0001*
eGFR	0.99	0.99~1.00	0.0005*	1.00	1.00~1.01	0.1401
血尿 (-)	1.00			1.00		
血尿 (+)	1.24	1.04~1.47	0.0142*	1.30	1.16~1.46	<0.0001*
血尿 > 十	1.66	1.39~1.99	<0.0001*	1.60	1.43~1.79	<0.0001*
血圧 ~140/~90	1.00			1.00		
血圧 140~150/90~95	1.21	1.08~1.35	0.0008*	1.51	1.34~1.69	<0.0001*
血圧 150~160/95~100	1.44	1.24~1.67	<0.0001*	1.67	1.45~1.93	<0.0001*
血圧 160+/100+	1.73	1.48~2.02	<0.0001*	2.17	1.85~2.54	<0.0001*
治療中高血圧	1.85	1.66~2.07	<0.0001*	2.28	2.07~2.52	<0.0001*
耐糖能異常無	1.00			1.00		
耐糖能異常有	1.21	1.08~1.35	0.0011*	1.19	1.05~1.35	0.0055*
非糖尿病	1.00			1.00		
糖尿病	1.76	1.47~2.11	<0.0001*	2.14	1.75~2.63	<0.0001*
糖尿病治療中	2.48	2.12~2.91	<0.0001*	2.91	2.46~3.45	<0.0001*
コレステロール正常	1.00			1.00		
高コレステロール血症	1.13	1.02~1.25	0.0225*	1.13	1.04~1.22	0.0025*
HDL-コレステロール正常	1.00			1.00		
低HDL-コレステロール血症	1.14	1.02~1.27	0.0184*	1.17	1.03~1.32	0.0122*
中性脂肪正常	1.00			1.00		
高中性脂肪血症	1.12	1.02~1.23	0.0134*	1.20	1.10~1.31	<0.0001*
BMI < 25	1.00			1.00		
BMI > 25	1.42	1.29~1.55	<0.0001*	1.56	1.44~1.69	<0.0001*
喫煙無	1.00			1.00		
喫煙の既往有	1.05	0.93~1.17	0.4486	1.54	0.98~2.42	0.0617
喫煙有	1.26	1.14~1.41	<0.0001*	1.40	1.16~1.69	0.0005*
アルコール飲まず	1.00			1.00		
時に	1.03	0.90~1.17	0.6577	0.96	0.80~1.14	0.637
1日2合未満	0.86	0.78~0.95	0.002*	0.80	0.63~1.02	0.0685
1日2合以上	1.04	0.86~1.25	0.5057	1.05	0.26~4.24	0.9444

*p<0.05

が確認されており、喫煙量とCKDの進展の量依存的な関係が示されている点は注目に値する。本研究の問題点としては、1) 確立された腎予後規定因子である尿蛋白が独立変数に含まれていない、2) それゆえに、喫煙がCKDの発症因子なのか、それとも進展因子なのかが不明である、3) 観察期間が短い、4) 高齢者を対象としているため、若年層、中年層にも適応できるかどうか不明であるなどがあげられる。

その後、喫煙がCKDの発症・進展の独立予測因子であることを明らかにした大規模縦断的観察研究が米国を中心に発表された(表④)³⁾。そのなかで最も大規模な研究は、すでに紹介した茨城県健診データ解析である¹⁾。

アウトカムを新規CKDステージ1~2の発症とした場合、喫煙無に対する喫煙有の多変量補正ハザード比は男女とも有意な上昇を示した{男性1.26(95%信頼区間1.14~1.41)、女性1.40(95%信頼区間1.16~1.69)}が、喫煙既往有の多変量補正ハザード比は、男女とも有意ではなかった。アウトカムをCKDステージ3~5にしても同様の結果であった。この成績は喫煙有が独立したCKDの発症および進展因子であることを示している。

喫煙による腎障害の機序にはさまざまな側面がある(図①)⁴⁾が、1) 腎血流を低下させる、2) 血管病変に悪影響をもたらす物質の放出を促す、3) 血管収縮をきたす、4) 脈拍数、血圧の上昇をきたす、5) カドミウムや鉛な

表③ CKD ステージ3以降発症リスク (Yamagata K *et al*, 2007¹⁾より改変引用)

予測因子	男			女		
	ハザード比	95%信頼区間	p	ハザード比	95%信頼区間	p
年齢	1.03	1.03~1.04	<0.0001*	1.05	1.05~1.06	<0.0001*
eGFR	0.87	0.87~0.88	<0.0001*	0.90	0.89~0.90	<0.0001*
蛋白尿 (-)	1.00			1.00		
蛋白尿 (+)	1.66	1.34~2.07	<0.0001*	1.36	1.10~1.69	0.0046*
蛋白尿>10	2.26	1.71~2.99	<0.0001*	1.78	1.37~2.30	<0.0001*
血尿・蛋白尿	2.32	1.81~2.97	<0.0001*	1.43	1.18~1.73	0.0003*
血尿 (-)	1.00			1.00		
血尿 (+)	1.23	1.10~1.39	0.0004*	1.07	1.02~1.13	0.0043*
血尿>10	1.31	1.15~1.50	<0.0001*	1.07	1.01~1.12	0.0128*
血圧~140/~90	1.00			1.00		
血圧 140~150/90~95	1.13	1.04~1.23	0.0035*	1.08	1.04~1.14	0.0007*
血圧 150~160/95~100	1.17	1.05~1.29	0.0034*	1.19	1.12~1.26	<0.0001*
血圧 160+/100+	1.33	1.19~1.48	<0.0001*	1.26	1.17~1.35	<0.0001*
治療中高血圧	1.39	1.30~1.50	<0.0001*	1.20	1.16~1.25	<0.0001*
耐糖能異常無	1.00			1.00		
耐糖能異常有	0.86	0.79~0.93	0.0002*	0.80	0.76~0.85	<0.0001*
非糖尿病	1.00			1.00		
糖尿病	0.71	0.61~0.84	<0.0001*	0.76	0.68~0.86	<0.0001*
糖尿病治療中	1.20	1.05~1.38	<0.0001*	1.12	1.01~1.24	<0.0001*
コレステロール正常	1.00			1.00		
高コレステロール血症	1.01	0.94~1.08	0.8865	0.95	0.92~0.98	0.0026*
HDL-コレステロール正常	1.00			1.00		
低HDL-コレステロール血症	1.10	1.03~1.19	0.0084*	1.02	0.97~1.08	0.4101
中性脂肪正常	1.00			1.00		
高中性脂肪血症	1.04	0.98~1.11	0.2121	1.10	1.07~1.14	<0.0001*
BMI < 25	1.00			1.00		
BMI > 25	1.03	0.96~1.10	0.3979	1.06	1.03~1.10	0.0006*
喫煙無	1.00			1.00		
喫煙の既往有	1.05	0.97~1.13	0.2232	1.10	0.88~1.37	0.4007
喫煙有	1.13	1.05~1.22	0.0007*	1.16	1.06~1.26	0.0009*
アルコール飲まず	1.00			1.00		
時に	0.96	0.88~1.05	0.3721	0.89	0.83~0.97	0.0052*
1日2合未満	0.92	0.86~0.98	0.0065*	0.91	0.83~1.00	0.0414*
1日2合以上	0.93	0.79~1.10	0.4214	0.59	0.22~1.56	0.2846

* p<0.05

どの蓄積, 6) 炎症性/線維化促進性サイトカインの放出などが関与すると考えられる。喫煙によりすみやかに交感神経が刺激され, 脈拍数増加, 血圧上昇がみられる。ノルエピネフリンが放出され, 血管内皮においてエンドセリンの放出が促され, 腎血流は低下する。それに伴い, 腎内, とくに髄質部の虚血が惹起され, 長期的には組織変化も生じる可能性がある。また, トランスフォーミング増殖因子 (TGF) β の産生刺激作用も知られており, これは腎の線維化促進につながる。タバコの煙に含まれ

る重金属は体内に蓄積し, 尿細管障害を惹起しうる。禁煙という介入によって, CKD の改善がみられたもしくは進行が抑制されたとするエビデンスは現在のところみられないが, CKD が心, 脳, 末梢血管障害の危険因子であるという事実をふまえると, CKD 患者の喫煙は CVD, ESRD のいずれに対しても悪影響を及ぼすことから, 今後は CKD 対策のなかで喫煙防止は重要な位置づけを占めることになり, 患者に対する禁煙指導は欠かせないものになるといえる。

表④ CKDの発症・進展と喫煙の関係を検討した大規模縦断的観察研究 (山本稜平ほか, 2008³⁾より引用)

発表	著者	国	対象	観察期間	アウトカム
2000 ²⁾	Bleyer AJ	米国	65歳以上の非糖尿病症例 4,142人 (CHS)	3~4年	Cr \geq 0.3mg/dlの上昇
2002 ⁵⁾	Tozawa M	日本	尿蛋白陰性, Cr \leq 1.2mg/dl (男), \leq 1.0mg/dl (女) の成人症例 5,403人	2年	尿蛋白定性 \geq (1+)
2003 ⁶⁾	Haroun MK	米国	一般成人 23,534人 (CLUE)	20年	ESRD, CKD 合併死
2003 ⁷⁾	Stengel B	米国	30~74歳 9,082人 (NHANES II)	12~16年	ESRD, CKD 関連死
2004 ⁸⁾	Fox CS	米国	非CKD症例 2,585人 (Framingham Offspring Study)	16~22年	CKD3~5の発症
2005 ⁹⁾	Baggio B	イタリア	65~84歳の非CKD症例 1,906人 (ILSA)	平均3.6年	Cr $>$ 26.5 μ mol/l
2006 ¹⁰⁾	Shankar A	米国	43~84歳の非CKD症例 3,392人	5年	CKD3~5の発症
2006 ¹¹⁾	Ishani A	米国	Cr \leq 2mg/dlの心血管系疾患の高リスク の男性 12,866人 (MRFIT)	25年	ESRD, 腎不全死
2007 ¹⁾	Yamagata K	日本	40歳以上の非CKD症例 123,764人	10年	CKD1~2, 3~5の発症

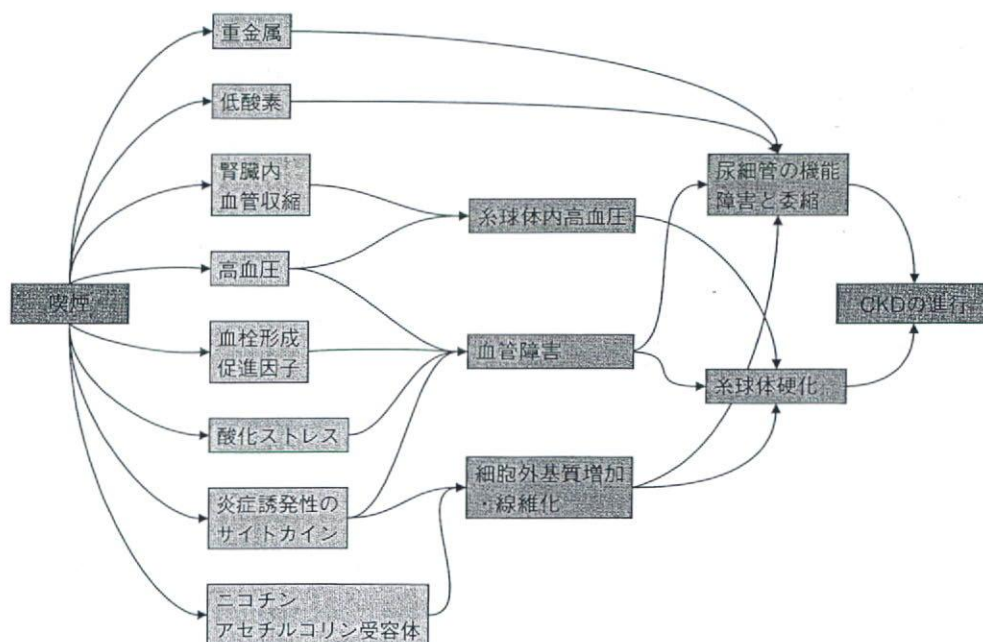
NHANES II : The second national health and nutritional examination survey.

CHS : Cardiovascular health study

MRFIT : Multiple risk factor intervention trial

ILSA : Italian longitudinal study on aging

AASK : American study of kidney disease and hypertension



図① 喫煙による腎障害の機序 (Orth SR et al, 2008⁴⁾より改変引用)

4. 飲酒はCKDにとって危険因子ではない

従来, 中等度量のアルコールやワインの摂取は心血管系に対し保護的効果を示し, 死亡率の低下をもたらすとされてきた¹²⁾¹³⁾. いうまでもなく, 大量飲酒者の死亡率は高いため, アルコール摂取量と死亡の関係はJカーブ

を示す¹⁴⁾. 腎に対するアルコール摂取の影響についても心血管に対する保護作用と同様に1単位程度(純アルコール20g)の摂取では保護効果があり(女性での検討)¹⁵⁾, 2単位の摂取では腎不全の進行の危険因子となるとの報告がみられる¹⁶⁾. わが国のコホート研究においても, 10年間の観察で20g/日未満のアルコール摂取は

蛋白尿出現 (CKD ステージ 1, 2 発症), 腎機能低下 (CKD ステージ 3 への進行) いずれに対しても抑制的であったが, 20g/日以上のアルコール摂取では, 蛋白尿出現, 腎機能低下に対して, 危険因子とはならないが抑制効果は消失するという結果であり, 適量のアルコール摂取は CKD の発症および進行に対して抑制的にはたらく可能性が示されたといえる¹⁾. 久山町での剖検例の検討で, アルコール摂取は女性において糸球体硬化と腎細動脈硬化に抑制的であることが示唆されている¹⁷⁾. アルコールの動脈硬化抑制機序については明らかではないが, HDL-コレステロールの増加, フィブリンの減少, 凝固系の抑制, 血小板凝集抑制, また赤ワインの場合にはポリフェノールの抗酸化作用による LDL-コレステロール酸化抑制などが関係していると推測されている. また血圧に関してもアルコール摂取とのあいだに J カープが存在しており, 適度のアルコール摂取によって血圧が下がる可能性があり, このことも循環器系疾患に対してよい方向に影響していると考えられる. 一方, 過度のアルコール摂取が循環器系に及ぼす悪影響としては, 血圧上昇, 高尿酸血症, インスリン抵抗性惹起, 中性脂肪上昇, 糖尿病のリスク増大などがあげられる. また大量飲酒者の場合, 適正飲酒者との比較において, 社会経済的な状況に問題があることも死亡率が高い原因の一つであることは留意点である.

5. 肥満は CKD の危険因子である

肥満, とくに高度肥満が腎障害をきたすことはよく知られている. これは肥満関連腎症として独立した疾患概念となっている. この場合は肥満度指数 (body mass index: BMI) で 30 以上の肥満を対象とした概念である. 一方, メタボリックシンドロームにおける肥満は内臓肥満に重点を置いたものであり, 内臓脂肪蓄積によるアディポサイトカインの分泌異常が心血管病のハイリスク状態をもたらすととの成績にもとづいている. わが国では肥満の定義を BMI25 以上としているが, メタボリックシンドロームにおいては, BMI ではなく内臓脂肪蓄積をより反映するとされる臍周囲径を診断基準に用いている. この違いも念頭において肥満と腎疾患の関連を考え

る必要があるが, いまのところ内臓脂肪蓄積と CKD の関連については知見が十分ではなく, 今後の検討課題といえる.

Iseki¹⁸⁾は BMI と ESRD の関連につき報告している. 年齢, 性別, 血圧, 蛋白尿をマッチさせた検討で, BMI は男性において ESRD 進展のオッズ比 1.273 (95%信頼区間 1.121 ~ 1.446, $p=0.0002$) を示した. 女性ではオッズ比 0.95 と, BMI は ESRD 進展には影響しなかった.

米国においても 2005 年に高血圧患者を対象とした 5 年間の観察研究によって, 過体重 (BMI25 ~ 30), 肥満 (BMI > 30) により CKD の発症頻度が高まることが報告された. 5 年間に CKD ステージ 3 (eGFR < 60ml/min/1.73m²) または検尿にて +1 以上の蛋白尿を呈するリスクは過体重で 1.21 倍, 肥満で 1.4 倍であったという¹⁹⁾.

肥満, 過体重が高血圧, 糖尿病の危険因子であることは広く受け入れられている. 肥満による腎臓への悪影響の機序としてこれら高血圧, 糖尿病を介する部分もあるが, 直接効果として, 肥満により単一ネフロンへの負荷が増大し, 過剰濾過状態が惹起されることが指摘されている²⁰⁾. また肥満は交感神経活性を増大させレニン・アンジオテンシン (RA) 系の亢進をきたすことが知られ, これらによって高血圧が引き起こされるとともに腎障害が促進されるものと考えられる²¹⁾. 肥満の解消により蛋白尿が軽減することも報告されており²²⁾, 病態生理学的機序は明らかとはなっていないが, 肥満が腎障害に積極的に関与すると考えて差し支えないだろう.

6. 運動と CKD の関係をどう考えるか?

運動が CKD の発症に及ぼす影響については知られていないと思われる. 一方, 運動習慣が CKD の進行に及ぼす影響を与えるかについても, 明白なエビデンスは存在しない. 前述のように肥満が CKD の発症・進展のリスクであることを考慮すれば, 適度の運動による体重コントロールは, 間接的ながら CKD の発症・進展いずれに対しても好ましい効果が期待される. CKD 患者における運動については, 運動負荷が腎臓に及ぼす影響に関する報告はいくつか見られるが, 長期予後への影響を検討した報告はまだないのが現状である. 最近のコンセ

ンサスとして、身体的、心理的な面からも運動を積極的に取り入れて健康度を増進させることが望ましいとされるようになっている。しかし、過度に激しい運動により腎疾患が進行・悪化する可能性もあることを念頭に置き、注意深い経過観察とともに運動を取り入れていくことが重要である。CKD患者において多様な原疾患、また腎機能の低下に応じた運動についての recommendation が日本腎臓学会から「腎疾患患者の生活指導・食事療法に関するガイドライン」として公表されており²³⁾、これを参考に個別の症例について運動を考えていくことが現実的と考えられる。また、CKD患者における運動の腎機能や代謝への影響に関するいくつかの原著論文の紹介については他書を参照いただければ幸いである²⁴⁾。なお、有酸素運動が高血圧患者および、血圧正常健康者いずれにおいても、体重減少の有無とかかわりなく血圧低下をきたすことがメタアナリシスから示されており、血圧がCKDのリスクである点からは、適度な有酸素運動はCKDの発症および進展のリスクを低下させることが期待される²⁵⁾。

7. 食塩過剰摂取はCKDのリスクか？

食塩過剰摂取とCKDの関連については、高血圧を介したものと、食塩の腎への直接作用の2つの側面がある。食塩過剰摂取が高血圧発症のリスクを高めることは疑う余地がなく、また高血圧の存在はCKD発症、進展いずれに対してもリスク因子であることは確立しているといえる¹⁾⁵⁾。また、CKDそれ自体が高血圧の発症要因であり、CKDと高血圧は悪循環の関係にもある。したがって食塩過剰摂取はCKD発症・進展いずれに対してもリスクとなると考えてよい²⁶⁾。食塩の腎に対する直接作用はヒトでの証明は困難であるが、動物実験によって種々示されている。食塩の腎毒性の一部は酸化ストレスの亢進を介したものと考えられている。食塩負荷により腎の活性酸素産生酵素NADPH オキシダーゼ発現が増強し、活性酸素種 (reactive oxygen species : ROS) が増加する。増加したROSは活性酸素消去系酵素の発現を抑制し、さらに酸化ストレスを亢進させるとの報告もみられる。一方アンジオテンシン (Ang) IIも同様の作用を有する

ため、腎における酸化ストレス亢進には食塩負荷、Ang II両者が相まって関与すると考えられ、その結果、血圧上昇や腎障害が惹起されると想定されている²⁷⁾。また、CKD患者において第一選択薬として処方されるRA系阻害薬は食塩過剰摂取によって降圧作用、蛋白尿抑制作用ともに影響を減弱することがよく知られており、RA系阻害薬服用中の患者において、食塩過剰摂取はCKD進行を促進しうると考えてよい。

8. NSAIDsの慢性服用はCKDのリスクとなる

非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) はプロスタグランジン合成阻害作用によりすぐれた解熱鎮痛、抗炎症作用を示すが、一方で腎血流の低下を惹起し腎前性急性腎不全のリスクを増加させる。また薬剤性アレルギーによる間質性腎炎の発症をきたすこともしばしば経験される場所である。また、高齢者においては微小変化型ネフローゼ症候群を惹起することもある。NSAIDsによる急性腎不全については高齢者、脱水、高血圧合併、心不全合併、RA系阻害薬服用中などで入院リスクが高いことが報告されている²⁸⁾。急性腎不全以外にも、慢性腎機能障害のリスクとなることが知られており、10,184人の地域一般住民高齢者 (平均76歳、女性57%) を対象とした後ろ向き観察研究 (平均観察期間2.75年) において、NSAIDs内服によってeGFRが $15\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 以上低下するリスクが26%高まる (オッズ比1.26, 95%信頼区間1.04~1.53) ことが報告されている²⁹⁾。この報告ではシクロオキシナーゼ (COX)-2選択性、非選択性の薬剤による腎機能低下リスクに差はなかったとのことである。NSAIDsは一般用医薬品 (OTC) としても容易に入手可能であり、また高齢者においては腰痛、関節リウマチ、変形性膝関節炎などの整形外科領域での慢性疼痛性疾患罹患率が高く、NSAIDsが処方される頻度も若年者より高いと想定されるため、NSAIDsによる急性、慢性の腎障害発症には最大限の注意を払う必要があると考えられる。既往歴、原疾患、内服薬使用状況などに関する適切な医療面接による情報把握が重要となる。

おりに

CKDの発症および進展に対するライフスタイルのかかわりについて概説した。CKDにおいてもライフスタイルは最も重要な modifiable risk factor であることが確立しつつあり、CKD 診療にあたってはこれまで以上に適切なライフスタイル獲得への介入は不可欠である。CKD 領域では生活習慣指導に対する診療報酬の面からの支援は現時点では乏しいが、今後のCKD 対策の展開においてその重要性が行政にも理解され、適切な診療報酬の裏打ちをもってCKDの予防および治療におけるライフスタイル改善が実施可能となることを切に望んでいる。

文献

- 1) 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* **71** : 159-166, 2007
- 2) Bleyer AJ, Shemanski LR, Burke GL *et al* : Tobacco, hypertension, and vascular disease : risk factors for renal functional decline in an older population. *Kidney Int* **57** : 2072-2079, 2000
- 3) 山本稔平, 守山敏樹 : 専門医の立場から見た喫煙の有害性 腎臓, 特集「禁煙を科学する」専門医の視点. *総合臨牀* **57** : 2159-2163, 2008
- 4) Orth SR, Hallan SI : Smoking : a Risk factor for Progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal Patients-absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol* **3** : 226-236, 2008
- 5) Tozawa M, Iseki K, Iseki C *et al* : Influence of smoking and obesity on the development of proteinuria. *Kidney Int* **62** : 956-962, 2002
- 6) Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC *et al* : Risk factors for chronic kidney disease : a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol* **14** : 2934-2941, 2003
- 7) Stengel B, Tarver-Carr ME, Powe NR *et al* : Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiology* **14** : 479-487, 2003
- 8) Fox CS, Larson MG, Leip EP *et al* : Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* **291** : 844-850, 2004
- 9) Baggio B, Budakovic A, Perissinotto E *et al* : Atherosclerotic risk factors and renal function in the elderly : the role of hyperfibrinogenemia and smoking. Results from the Italian Longitudinal Study on Ageing (ILSA). *Nephrol Dial Transplant* **20** : 114-123, 2005
- 10) Shankar A, Klein R, Klein BE : The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. *Am J Epidemiol* **164** : 263-271, 2006
- 11) Ishani A, Grandits GA, Grimm RH *et al* : Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. *J Am Soc Nephrol* **17** : 1444-1452, 2006
- 12) Burchfiel CM, Tracy RE, Chyou PH *et al* : Cardiovascular risk factors and hyalinization of renal arterioles at autopsy. The Honolulu Heart Program. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **17** : 760-768, 1997
- 13) Klatsky AL, Friedman GD, Armstrong MA *et al* : Wine, liquor, beer, and mortality. *Am J Epidemiol* **158** : 585-595, 2003
- 14) Shaper AG, Wannamethee G, Walker M : Alcohol and mortality in British men : explaining the U-shaped curve. *Lancet* **2** : 1267-1273, 1988
- 15) Knight EL, Stampfer MJ, Rimm EB *et al* : Moderate alcohol intake and renal function decline in women : a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* **18** : 1549-1554, 2003
- 16) Perneger TV, Whelton PK, Puddey IB *et al* : Risk of end-stage renal disease associated with alcohol consumption. *Am J Epidemiol* **150** : 1275-1281, 1999
- 17) Kubo M, Kiyohara Y, Kato I *et al* : Risk factors for renal glomerular and vascular changes in an autopsy-based population survey : the Hisayama study. *Kidney Int* **63** : 1508-1515, 2003
- 18) Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K *et al* : Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* **65** : 1870-1876, 2004
- 19) Kramer H, Luke A, Bidani A *et al* : Obesity and prevalent and incident CKD : the Hypertension Detection and Follow-Up Program. *Am J Kidney Dis* **46** : 587-594, 2005
- 20) Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK *et al* : Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol* **12** : 1211-1217, 2001
- 21) Hall JE, Kuo JJ, de Silva AA *et al* : Obesity-associated hypertension and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **12** : 195-200, 2003
- 22) Morales E, Valero A, León M *et al* : Beneficial effects

- of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 41 : 319-327, 2003
- 23) 日本腎臓学会：腎疾患患者の生活指導・食事指導に関するガイドライン. *日腎会誌* 39 : 1-37, 1997
- 24) 守山敏樹：生活習慣病の臨床知識と運動療法の実際—慢性腎疾患, 運動療法と運動処方 第2版, 佐藤祐造 編, 文光堂, 東京, pp.172-178, 2008
- 25) LaMonte MJ, Yanowitz FG : Aerobic exercise for lowering blood pressure : a metaanalysis. *Clin J Sport Med* 12 : 407, 2002
- 26) de Francisco AL, Fresnedo GF, Palomar R *et al* : The renal benefits of a healthy lifestyle. *Kidney Int Suppl* : S2-S6, 2005
- 27) Weir MR, Fink JC : Salt intake and progression of chronic kidney disease : an overlooked modifiable exposure? A commentary. *Am J Kidney Dis* 45 : 176-188, 2005
- 28) Pérez Gutthann S, García Rodríguez LA, Raiford DS *et al* : Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of hospitalization for acute renal failure. *Arch Intern Med* 156 : 2433-2439, 1996
- 29) Gooch K, Culleton BF, Manns BJ *et al* : NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am J Med* 120 : 280. e1-e7, 2007

Profile

守山 敏樹

大阪大学保健センター教授

1957年 愛媛県生まれ.
 1983年 大阪大学医学部医学科卒業.
 1987~1991年 米国IVIH留学.
 1992~1995年 大阪大学医学部第一内科医局.
 1996年 大阪大学助手 (健康体育部).
 1997年 大阪大学講師 (健康体育部).
 2003年 大阪大学助教授 (健康体育部).
 2004年 大阪大学教授 (健康体育部).
 2005年より現職.
 専門：腎臓学, 内科学, 労働安全衛生.
 研究テーマ：進行性腎障害の進展阻止.
 趣味：音楽, ワイン.