

- 腎機能の評価, 主としてGFR値に関して見直しがなされ, 慢性腎臓病 chronic kidney disease (CKD)の概念が NKF (National Kidney Foundation)より提唱された.
- 腎生検の適応になる狭義の腎疾患(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とを鑑別する.

表1 CKDの診療計画 clinical action plan

病期 Stage	重症度の説明	換算 GFR 値 (ml/min/1.73m ²)	診療計画 clinical action plan
0	リスクの増大 (CKDに至っていない病期)	CKDの危険因子が存在する (DM, 高血圧など) (≥90)	1. CKDスクリーニングの実施(アルブミン尿など) 2. CKDの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の進展を遅延させる治療 CVDのリスクを軽減する治療
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	腎障害(+)	GFR 中等度低下 30~59	上記に加えて CKD合併症を把握し治療する (貧血, 血圧上昇, 続発性副甲状腺機能亢進症など)
4	腎障害(+)	GFR 高度低下 15~29	上記に加えて 透析・移植を準備する
5 5D~5U	腎不全 透析期, 腎移植	<15 透析	透析または移植の導入(もし尿毒症の症状があれば)

(文献1)より引用)

能性のある薬剤や脱水などによる急速な腎機能の低下に注意する。以上を踏まえると、CKDステージ1~3は基本的にはかかりつけ医で治療を続け、進行が速い場合や血糖および血圧のコントロールが不良の場合には腎臓専門医または糖尿病専門医に相談して治療方針を検討する。またかかりつけ医から腎臓専門医に紹介するCKDには以下の三つがある¹⁾。

- 蛋白尿量が多い場合：すなわち尿蛋白/尿クレ

アチニン比が0.5 g/g以上または2+以上の蛋白尿の場合

- 尿蛋白1+以上かつ血尿1+以上の場合
- eGFR 50 ml/min/1.73 m²未満の場合：わが国における疫学調査においてeGFR 50未満でeGFR 60~70の2倍以上のスピードで腎機能が低下することが明らかにされておりステージ3のeGFR 60未満ではなくeGFR 50未満で腎不全進行のリスクが高いと考えられている。

- IgA 腎症においては早期における扁桃+ステロイドパルス療法がその後の予後を改善させる可能性が指摘されており早期の診断が重要である。
- CKD ステージ1~3は基本的にはかかりつけ医で治療を続け、進行が速い場合や血糖および血圧のコントロールが不良の場合には腎臓専門医または糖尿病専門医に相談して治療方針を検討する。

生活習慣病とCKD

MetsがCKDのリスクであるというデータが報告されている。井関らはBMIと末期腎不全の発症につき100,000人の日本人の集団を17年間観察した。その結果BMIが増加するにつれて末期腎不全に移行するリスクが男性において高くなることが示された²⁾。10,096名の非糖尿病患者からなるAtherosclerosis Risk In Communities Study (ARIC)においては、9年の観察期間でMSの存在(NCEP-ATP IIIの定義による)でCKD発症(推定GFRが60未満)のリスクが1.43倍と報告されている。さらにMSの構成因子を全く有さない人に比べ、因子を1, 2, 3, 4, 5個有するものはCKD発症のリスクがそれぞれ1.13, 1.53, 1.75, 1.84, 2.45倍であった。7,832名よりなる米国住民のコホートでの6年間の観察によるNHANE III研究(the third National Health and Nutrition Examination Survey)ではMSを有する者はMSを有さない者に比べCKD発症(GFR<60 ml/min/1.73 m²)および微量アルブミン尿陽性の危険率がそれぞれ2.60倍および1.89倍であった。このようなMetsがCKDのリスクであるという疫学データを説明するメカニズムとしてさまざまな因子が想定されている(図1)。また古くより肥満が腎機能障害の原因となることが指摘されていた(肥満関連腎症)。われわれは、Metsが内臓肥満より発症し、心筋梗塞、脳卒中といったCVD

へ至る過程を一連の流れとして捉えたメタボリックドミノの概念を提唱し、Metsを単なるリスクと捉えるのみでは不十分であり、予後を見据えた治療戦略の構築と病因解明の重要性を強調している(図2)。CKDの病態をメタボリックドミノの概念にあてはめれば、高血圧、糖尿病の初期に生じる腎臓の変化はすでにステージ1の状態であり、microangiopathy, macroangiopathyの生じている段階はステージ2、糖尿病の顕性腎症の段階(糖尿病性腎症の第3b期)ではGFR<60、ステージ3であり、最後のpoint of no returnの段階ではステージ4, 5および5Dに対応すると思われる。またメタボリックドミノからわかるように、ステージ1, 2までは比較的長期間かけて病態が進行するが、ステージ3を超えるとCKD自身も含めさまざまな因子(ドミノ)が絡み合ってドミノ倒しのごとく一気に病態の進行が加速してCVD、腎においてはステージ5Dまで到達する(図2)。メタボリックドミノを考慮し、CKDはステージ3~5は進行が速いことに留意すべきである。

腎性インスリン抵抗性症候群

CKDの早期の病態において、われわれはインスリン抵抗性の存在に注目している。CKDにおいては早期よりすでにインスリン抵抗性が生じているということが報告されている。BeckerらはCKDのステージ1の段階でもHOMA指数で算出したインスリン抵抗状態がすでに上昇している

- MetsはCKDのリスクであるとともにCKDにおいては早期よりすでにインスリン抵抗性が生じている。そしてインスリン抵抗性はCVDおよびCKDのリスクとなる。

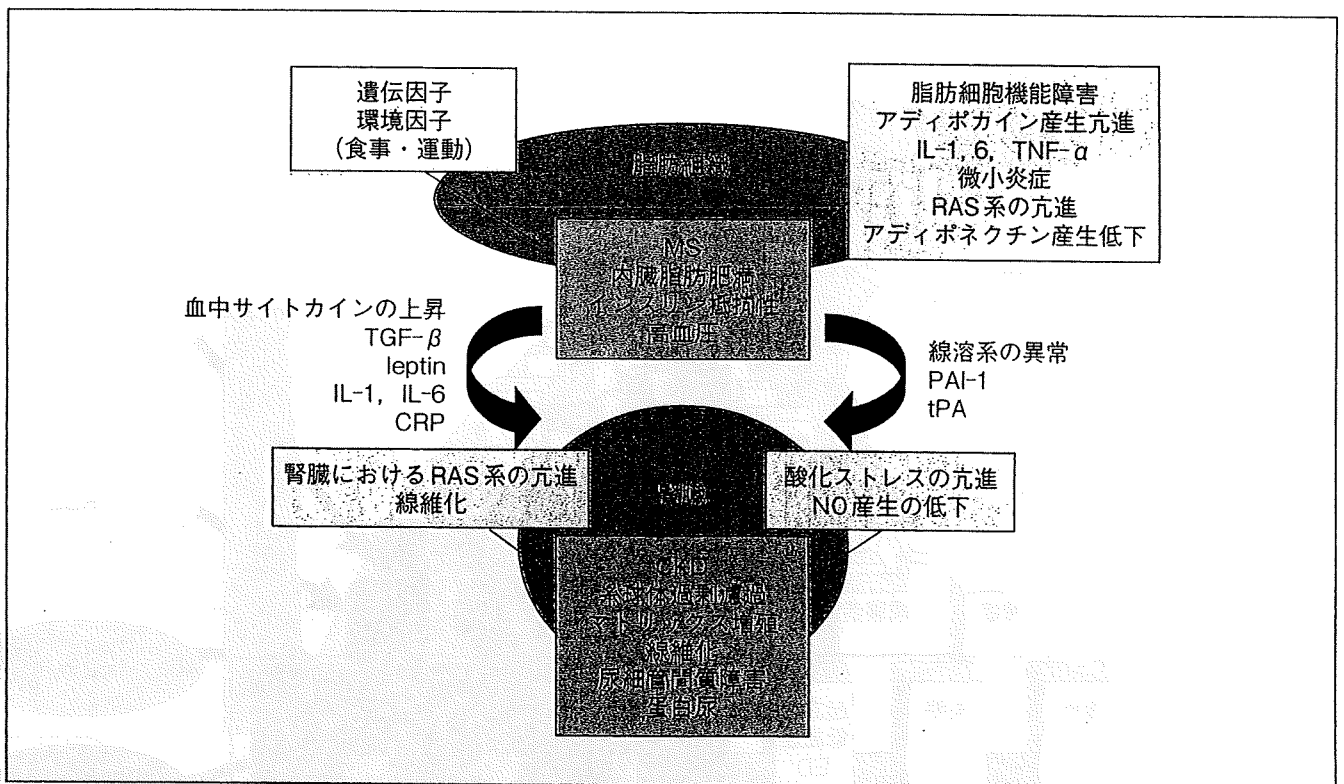


図1 CKDのリスクとしてのMets

ことを報告している³⁾。この病態の重要なことは、インスリン抵抗性はそれ自身がCKDのリスクになるということである。生活習慣病、肥満・Metsの基盤病態にもインスリン抵抗性が存在し、腎疾患においてもインスリン抵抗性が存在し、これらはCVDおよびCKDのリスクとなる。腎障害を含めたインスリン抵抗性に対する対策も実地医家の段階で必要と思われる。

糖尿病とCKD

糖尿病はCKD対策の最重要原因疾患に位置づけられている。わが国における新規透析導入患者の40%が糖尿病であり糖尿病腎症による血液透析患者は増加の一途を辿っている。糖尿病性腎症は糖尿病の一定の罹病期間を有することが明らかであるか、あるいは糖尿病性網膜症や糖尿病性神

- 患者が糖尿病であっても糖尿病の罹患期間が短い，網膜症，神経症が存在しない，中等度以上の血尿が持続的に認められる，選択性の高い大量の蛋白尿が急激に認められる，などの場合は他の腎疾患の可能性を考える。

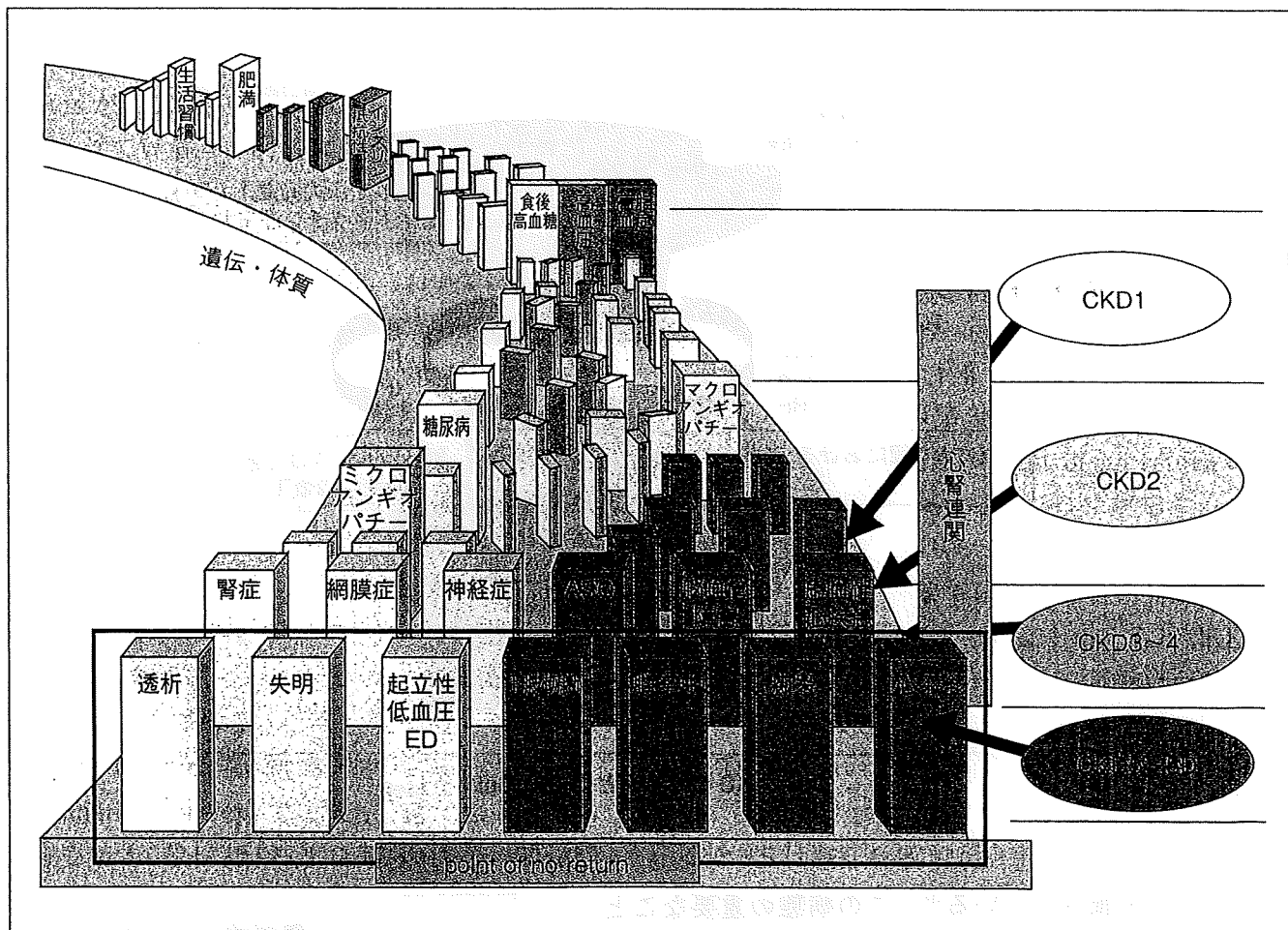


図2 メタボリックドミノから見たCKD

経障害などの他の糖尿病合併症を有する患者において，蛋白尿や腎機能障害を認め，他の腎疾患が除外されたとき診断される。逆にいえば患者が糖尿病であっても一般臨床において以下のような場

合は他の腎疾患の可能性を考え専門医へ紹介する。

- 糖尿病の罹患期間が5年以下で短い，
- 網膜症，神経症といった他の細小血管障害が存

- CKD における血糖コントロール目標は HbA_{1c} で 6.5% 未満である。
- 血清クレアチニン値 2 mg/dl 以上すなわち糖尿病性腎症 4 期以降では経口血糖降下薬からインスリン療法への切り替えが必要になってくる。

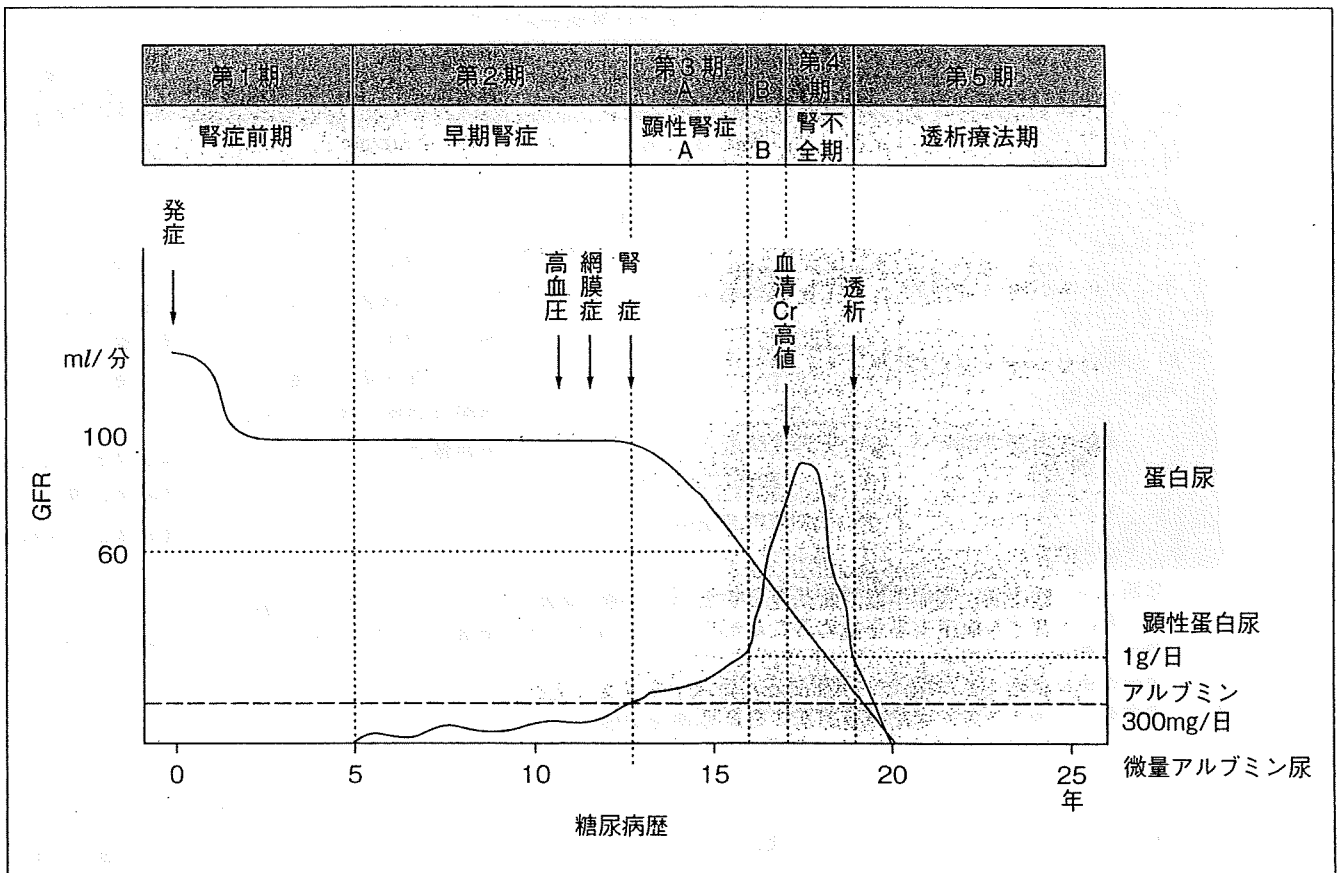


図3 2型糖尿病における糖尿病性腎症の臨床経過

在しない。

- 中等度以上の血尿が持続的に認められる。
- 選択性の高い大量の蛋白尿が急激に認められる。

糖尿病性腎症はCKDのステージングとは別の病期分類、病期ごとの治療方針が確立されている

(図3, 表2)。そして腎症の発症進展抑制には厳格な血糖コントロールと血圧コントロールが重要である。CKDにおける血糖コントロール目標はHbA_{1c}で6.5%未満である。さらに血清クレアチニン値2mg/dl以上すなわち糖尿病性腎症4期以降では経口血糖降下薬からインスリン療法への

- CKDにおいてSU薬、ビグアナイド薬は使用できず、チアゾリジン誘導体は心不全に注意しながら慎重投与。
- CKDにおいてグリニド薬はナテグリニドは使用できないが、ミチグリニドは低血糖に注意しながら使用可能である。 α -グルコシダーゼ阻害薬は使用可能である。

表2 糖尿病性腎症病期分類と治療指針

病期	臨床的特徴		病理学的特徴 (参考所見)	備考 (提唱されている治療法)
	蛋白尿(アルブミン)	糸球体濾過率(GFR)		
第1期 (腎症前期)	正常	正常ときに高値	びまん性病変：なし～軽度	血糖コントロール
第2期 ^{注1)} (早期腎症)	微量アルブミン尿	正常ときに高値	びまん性病変：軽度～中等度 結節性病変：ときに存在	厳格な血糖コントロール 降圧療法 ^{注2)}
第3期-A (顕性腎症前期)	持続蛋白尿	ほぼ正常	びまん性病変：中等度 結節性病変：多くは存在	厳格な血糖コントロール 降圧療法・蛋白制限食
第3期-B (顕性腎症後期)	持続蛋白尿	低下 ^{注3)}	びまん性病変：高度 結節性病変：多くは存在	降圧療法・低蛋白食
第4期 (腎不全期)	持続蛋白尿	著明低下 (血清クレアチニン上昇)	末期腎症	降圧療法・低蛋白食 透析療法導入 ^{注4)}
第5期 (透析療法期)		透析療法中		透析療法・腎移植

注1：診断にあたっては、糖尿病性腎症早期診断基準を参照(微量アルブミン尿を主体に診断)。

注2：第2期では正常血圧者でも血圧上昇を認めることがあり、また微量アルブミン尿に対し一部の降圧薬(特にACEI)の有効性が報告されている。

注3：持続性蛋白尿約1g/日以上、GFR(Ccr)約60ml/分以下を目安とする。

注4：透析導入に関しては、長期透析療法の適応基準を参照。

切り替えが必要になってくる。SU薬、ビグアナイド薬は使用できず、チアゾリジン誘導体は心不全に注意しながら慎重投与、グリニド薬はナテグリニドは使用できないが、ミチグリニドは低血糖に注意しながら使用可能である。 α -グルコシダーゼ阻害薬は使用可能である。今後使用可能になるDPP-IV阻害薬に関してはまだ不明である。

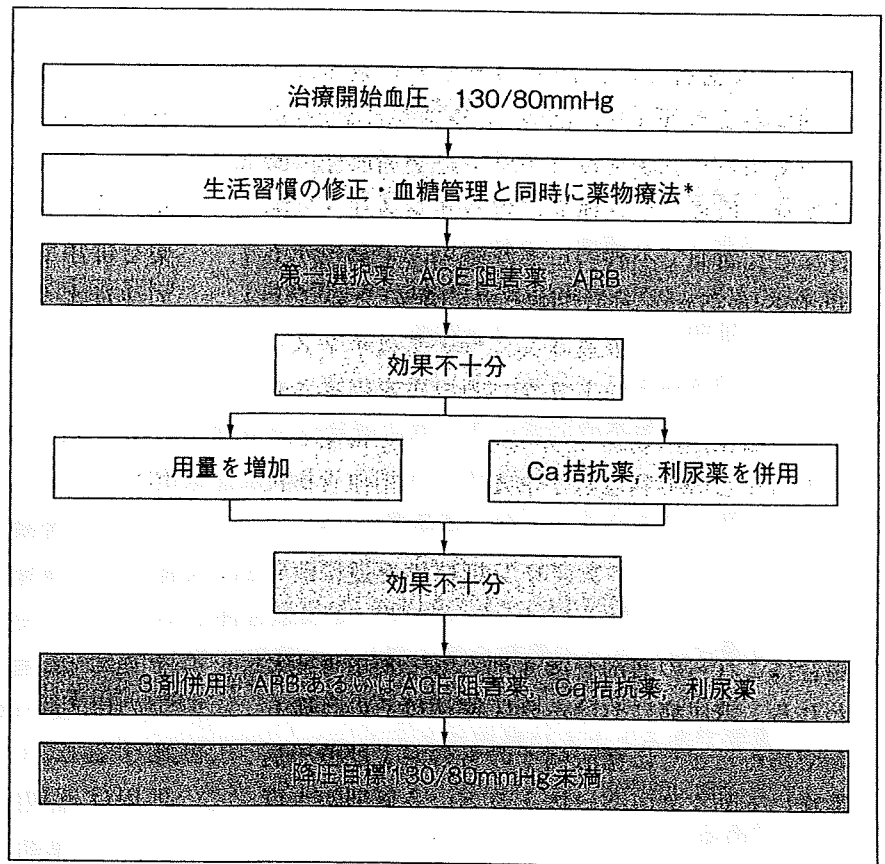
糖尿病腎症における高血圧の管理は腎症3期以降血糖管理よりも重要になってくる。目標血圧は130/80 mmHg未満であり、正常高値血圧(130～

139/85～89 mmHg)では生活習慣の修正によって降圧目標の達成(130/80 mmHg)が見込める場合は、3ヵ月を超えない範囲で生活習慣の修正による降圧をまず試みる事が推奨される⁴⁾。それがうまくいかない場合、または高血圧学会による分類でのI度以上の高血圧(140/90 mmHg)では薬物療法を開始することとなる。そして降圧目標は収縮期130 mmHg未満かつ拡張期80 mmHg未満となる(図4)。降圧薬の第一選択薬はACE阻害薬かARBである。これは腎症進展抑制、イ

- 高血圧の管理は腎症3期以降血糖管理よりも重要になってくる。目標血圧は130/80 mmHg未満であり、降圧薬の第一選択薬はACE阻害薬かARBである。
- 併用療法ではACE阻害薬、ARBとともにCa拮抗薬と少量のサイアザイド利尿薬の3種類から2剤、3剤の併用が薦められている。

図4 糖尿病を合併する高血圧の治療計画

*血圧が130~140/80~89 mmHgで生活習慣の修正で降圧目標が見込める場合は、3ヵ月を超えない範囲で生活習慣の修正により降圧を図る。(日本高血圧学会：高血圧治療ガイドライン2009)



ンスリン抵抗性改善効果、心血管事故予防効果について大規模臨床研究データが存在するからである。しかし1剤だけでは目標降圧レベルまで到達できないことが多い。高血圧学会のガイドラインでは第一選択薬の増量か、他剤の併用を指示している(図4)。併用療法ではACE阻害薬、ARBとともにCa拮抗薬と少量のサイアザイド利尿薬の

3種類から2剤、3剤の併用が薦められている。Ca拮抗薬は確実に降圧が達成されることと、特に長時間作用型のジヒドロピリジン系Ca拮抗薬はインスリン感受性を改善し、脂質代謝に影響を及ぼさず、代謝面から良い適応と考えられている。さらに腎保護作用を考え、輸出細動脈拡張作用によりACE阻害薬やARBと同様な糸球体過

- 腎保護作用を考え、輸出細動脈拡張作用を有する T 型 Ca 拮抗薬、交感神経活性抑制効果を有し頰脈に対し有効である N 型 Ca 拮抗薬も良い適応である。
- 半量のサイアザイド(6.25 mg/日)では代謝面の副作用のないことが証明されている。

利尿過抑制作用を有する T 型 Ca 拮抗薬(エホニジピン)、交感神経活性抑制効果を有し頰脈に対し有効である N 型 Ca 拮抗薬(シルニジピン)も良い適応である。利尿薬は常用量では高脂血症、高尿酸血症、低カリウム血症に伴うインスリン分泌障害など代謝面で不利のことが多い。半量のサイアザイド(6.25 mg/日)ではその心配のないことが証明されている。β遮断薬についてはインスリン感受性を低下させ、トリグリセリドを上昇させること、糖尿病治療に伴う低血糖発作を自覚しにくくするなどの不利な点があるが、末梢血管抵抗を減少させるタイプのβ遮断薬(カルベジロール、セリプロロール)はインスリン抵抗性を逆に改善することが報告されているので、心疾患合併がある場合はこれらの薬剤を第4剤として使用可能と思われる。糖尿病における降圧療法はその目標も重要であるとともに糖尿病そのものおよび糖尿病合併症に不利な降圧薬は控えるという原則が大事である。

高血圧とCKD

CKDにより高血圧は発症し、逆に高血圧はCKDを進行させる。したがってCKDにおける血圧の管理および高血圧の臓器障害としてのCKDは重要である。腎疾患を有する高血圧患者の管理は図5に従う⁴⁾。この図で明らかなように目標血圧は130/80 mmHg未満であり、尿蛋白量が1 g/日、もしくは1 g/gクレアチニンであれ

ば125/75 mmHg未満を目標とする。第一選択薬は腎保護作用が非糖尿病においても証明されているACE阻害薬、ARBが望ましい。ACE阻害薬もしくはARBを初期より投与し、目標降圧レベルに達しない場合は増量するかCa拮抗薬、利尿薬を併用する。ACE阻害薬、ARBの投与において注意すべきは投与初期の腎機能低下および高カリウム血症である。図5のように投与2週間から1ヵ月後に血清クレアチニン値の1 mg/dl以上の上昇、前値より30%以上の上昇、血清カリウム値の5.5 mEq/l以上への上昇が認められた場合、腎臓専門医へのコンサルトを行う。その場合、両側腎動脈狭窄、NSAIDsの使用、シクロスポリンの使用、心不全、脱水、尿路異常などを疑い検索を進める。また血清クレアチニン値2 mg/dl以上の患者においては少量より(最小用量の半量)開始することが望ましい。ACE阻害薬とARBの併用は近年のONTARGET研究の結果によれば単剤と同等の効果であるが副作用が併用のほうに強く認められたため現在のところ積極的には推奨されない。

脂質異常症とCKD

脂質管理はCVDの予防と腎症進展抑制の効果がありCKDにおいても積極的に行う。日本動脈硬化学会のガイドラインでは明記されていないが、日本腎臓学会ではCKDはCVDの高リスク群(カテゴリーIII)にあたりと明記している。し

- CKD により高血圧は発症し，逆に高血圧は CKD を進行させる。
- CKD での目標血圧は 130/80 mmHg 未満であり，尿蛋白量が 1 g/日，もしくは 1 g/g クレアチニンであれば 125/75 mmHg 未満である。
- CKD での降圧薬は，第一選択薬は腎保護作用が非糖尿病においても証明されている ACE 阻害薬，ARB が望ましい。

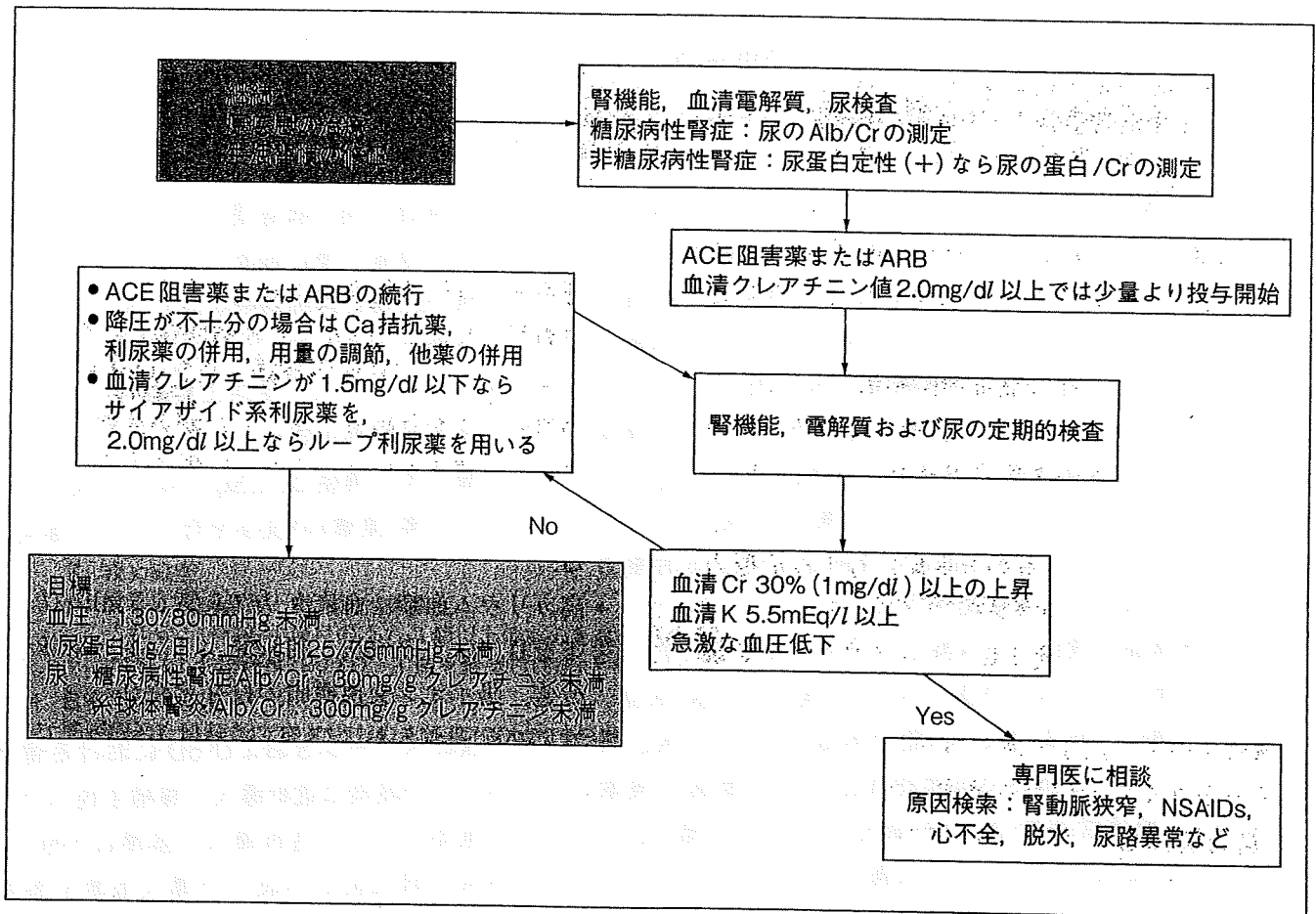


図5 CKD を合併する高血圧の治療計画
(日本高血圧学会：高血圧治療ガイドライン 2009)

たがって LDL-C 120 mg/dl 以下を目標とする⁵⁾。
薬剤選択については CKD においてもスタチン類
は横紋筋融解症に注意しながら使用可能である。
フィbrate 類はクリノフィbrate 以外はス

テージ 4 以上では使用できない。エゼチミブ，コ
レスチラミド，プロブコール，イコサペント酸は
CKD でも使用可能である。

- CKDステージ4以降の段階になってくるとCKDの進行抑制はきわめて困難であり、治療の中心は腎臓専門医が担う。
- CKDステージ4以降の段階ではCVDを含めたCKDに伴う合併症の管理と腎移植、腹膜透析、血液透析という腎代替療法への準備が治療の中心となってくる。

末期腎不全の治療方針と医療連携

これまで生活習慣病とCKDとの関連につき述べた。これらはCKDステージ1~2, ステージ3で重要となり、これらリスクファクターの管理がCKDの進行のみならずCVDの発症抑制のため重要になってくる。しかしステージ4の段階になってくるとCKDの進行抑制はきわめて困難であり、治療の中心は腎臓専門医が担い、CVDを含めたCKDに伴う合併症の管理と腎移植、腹膜透析、血液透析という腎代替療法 renal replacement therapy (RRT) への準備が治療の中心となってくる。CKD固有の合併症に対する治療方針の要点を以下に記す。

- 貧血：遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン製剤 (rHuEPO) の皮下注が6,000~12,000単位2週に1回まで投与可能である。しかしCKDステージ3まででは腎性貧血以外の要素の検索 (消化管出血など) が重要である。目標Hbは10 g/dl以上12 g/dl未満である。
- 骨カルシウム代謝異常：CKDの進行に伴い血清カルシウムの低下、血清リンの上昇、二次性副甲状腺機能亢進症の進行が認められる。まず低蛋白食、リン吸着薬を投与しリンのコントロールを図る。リン吸着薬は炭酸カルシウムが主体であり、塩酸セベラマーは高クロール性の代謝性アシドーシスを助長させるので使用できない。次にカルシウムのコントロールを活性型

ビタミンD製剤も用いた後、副甲状腺ホルモン値のコントロールを図る。至適 intact-PTH 値はステージ4で70~110 pg/ml, ステージ5で150~300 pg/mlとなる。

- 尿毒素：経口吸着薬 (クレメジン[®]) は尿毒素物質を吸着し便に排泄させる。クレメジン[®]には腎不全進行抑制効果が認められることがわが国で施行されたCAP-KDで証明されている。
- アシドーシス：長期に持続することにより骨、筋肉の障害が認められる。したがって血漿重炭酸イオン濃度22 mEq/l以上に保つようにアルカリ薬 (重曹) の投与を行うことが推奨されている。
- 高カリウム血症：血清カリウム値5.5 mEq/l以下を目標に食事療法、利尿薬、アシドーシスの改善、陽イオン交換樹脂の投与を行う。

次にステージ5および5Dにおける留意点である。この段階は透析導入、移植手術のタイミングが重要である。透析導入の基準は1991年の厚生省科学研究班が作成した導入基準を参考にする (表3)。ただし、高齢者や糖尿病では筋肉量の問題で血清クレアチニン値が過小評価されること、さらに糖尿病ではうっ血傾向にあり、心機能の低下もあり心不全を起こしやすいことを考えると必ずしもクレアチニン値だけで透析導入を判断できない。腎移植は基本的にはCKDステージ5で6ヵ月以内に透析が見込まれる場合または維持透析を行っているすべての患者が適応となる。透析導入

- 糖尿病ではうっ血傾向にあり，心機能の低下もあり心不全を起こしやすい。ゆえにクレアチニン値だけで透析導入を判断できない。
- 透析導入前の腎臓移植 preemptive transplantation が導入後よりも生着率が良いことが証明されている。

表3 慢性腎不全透析導入基準

<p>I. 腎機能 持続的に血清クレアチニンが 8 mg/dl 以上(またはクレアチニンクリアランス 10 ml/分未満)の場合を 30 点, 5~8 未満(または 10~20 未満)を 20 点, 3~5 未満(または 20~30 未満)を 10 点とする</p> <p>II. 臨床症状</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 体液貯留 高度な全身浮腫, 肺水腫, 胸水, 腹水など 2. 体液異常 管理不能の電解質, 酸塩基平衡異常など 3. 消化器症状 悪心・嘔吐, 食思不振, 下痢など 4. 循環器症状 重症高血圧, 心包炎, 心不全など 5. 神経症状 中枢・末梢神経障害, 精神障害など 6. 血液異常 高度な貧血, 出血傾向 7. 視力障害 尿毒症性網膜症, 糖尿病性網膜症 これら 1~7 の小項目のうち 3 個以上のものを高度(30 点), 2 個以上を中等度(20 点), 1 個を軽度(10 点)とする <p>III. 日常生活障害度 尿毒症のため起床できないものを高度(30 点), 日常生活が著しく制限されるものを中等度(20 点), 通勤, 通学あるいは家庭内労働が困難となった場合軽度(10 点)とする</p>	<p>I. 腎機能</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>血清クレアチニン(mg/dl)</th> <th>クレアチニンクリアランス(ml/分)</th> <th>点数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>8 以上(10 未満)</td> <td></td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>5~8 未満(10~20 未満)</td> <td></td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>3~5 未満(20~30 未満)</td> <td></td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table>	血清クレアチニン(mg/dl)	クレアチニンクリアランス(ml/分)	点数	8 以上(10 未満)		30	5~8 未満(10~20 未満)		20	3~5 未満(20~30 未満)		10
	血清クレアチニン(mg/dl)	クレアチニンクリアランス(ml/分)	点数										
	8 以上(10 未満)		30										
5~8 未満(10~20 未満)		20											
3~5 未満(20~30 未満)		10											
<p>II. 臨床症状</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>程度</th> <th>点数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>高度</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>中等度</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>軽度</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table>	程度	点数	高度	30	中等度	20	軽度	10					
程度	点数												
高度	30												
中等度	20												
軽度	10												
<p>III. 日常生活障害度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>程度</th> <th>点数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>高度</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>中等度</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>軽度</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table>	程度	点数	高度	30	中等度	20	軽度	10					
程度	点数												
高度	30												
中等度	20												
軽度	10												
<p>判定: I. 腎機能 } II. 臨床症状 } 60 点以上を透析導入とする III. 日常生活障害度 } ただし年少者(10 歳未満), 高齢者(65 歳以上), 高度な全身性血管障害を合併する場合, 全身状態が著しく障害された場合などはそれぞれ 10 点加算すること</p>													

(厚生省科学研究・腎不全医療研究班, 1991)

前の腎臓移植 preemptive transplantation が導入後よりも生着率が良いことが証明されている。この段階での医療連携は腎移植であれば泌尿器科

医, 腹膜透析では在宅での CAPD の専門スタッフ, 血液透析ではサテライトクリニックの医師との連携が重要である。これら三つの RRT の選択

- 医療連携は腎移植であれば泌尿器科医，腹膜透析では在宅での CAPD の専門スタッフ，血液透析ではサテライトクリニックの医師との連携が重要である。

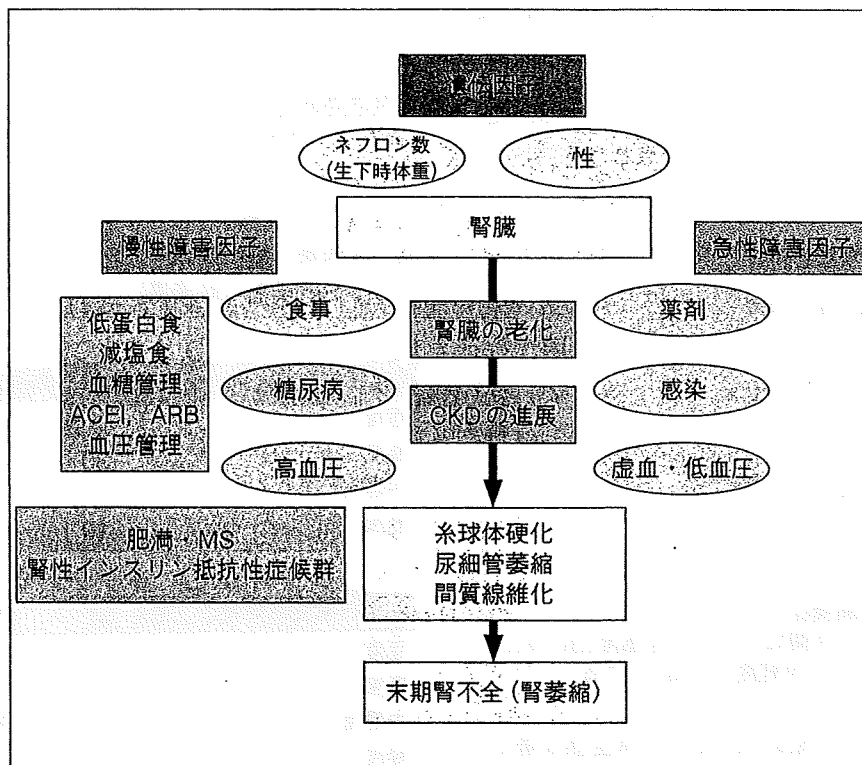


図6 CKDの進展

は患者個人の状況に左右される。われわれの教室では腎臓病教室を開くとともに腎不全専門の認定看護師にも介入してもらい、三つのRRTに関する説明を行っている。一般的には腎移植が最善の方法であるが以下に各方法の優劣をあげる。

- 腎移植：QOLは最善で、その後の医療費も他の方法に比べ安価である。ドナーが必要、免疫抑制薬の長期の内服が必要という欠点がある。

未治療悪性腫瘍，感染症(HIVを含む)，周術期死亡のハイリスク症例などは禁忌となる。

- 腹膜透析：QOLは血液透析よりよく、医療費も血液透析よりも安価である。残腎機能が保たれ、食事制限(蛋白，カリウム)は血液透析よりも緩やかである。心血管系の負担が少なく高齢者においても適応となりうる。その一方で腹膜炎，被嚢性腹膜硬化症 encapsulating perito-

- CKD の管理はリスクファクターの管理のみならず、腎臓自体の老化の予防という観点も重要になると思われる。
- CKD の管理は生活習慣の管理を中心とした実地医家のレベルよりの介入が重要となる分野である。

neal sclerosis (EPS) の合併症がある点、自己管理、家族の介助が必須である点、腹膜の劣化に伴い実施期間は最長で6年である点が欠点である。禁忌症例もあり、腹膜癒着や多発性嚢胞腎で有効腹膜面積が得られない症例、鼠径、腹壁癒着、横隔膜ヘルニアの症例、人工肛門症例、著しい換気障害のある症例などである。

- 血液透析：わが国で最も多い治療選択で、導入後の平均余命も延びている。逆に高齢者導入の増加および導入患者の高齢化が顕著となっているほどである。通院が必要な点、医療スタッフ、医療器材を含め医療費がきわめて高価である点、vascular access が必要である点が欠点であるが、特別禁忌となる症例がない点が大きな長所である。

おわりに

以上 CKD の病態と医療連携のすすめかたについて CKD のステージとの関連で総論的に解説した。生活習慣病を中心とした慢性疾患の人口の増加を考えると今後 CKD 人口の増加が危惧され、CKD の発症進行抑制に対する戦略はますます重要になってくる。ここで CKD の進行を考え直してみると、CKD は性、ネフロン数といった遺伝因子を背景に、腎臓が食事、生活習慣病といった慢性の障害因子や薬剤、感染といった急性の障害因子から障害を受けて腎臓が疲弊し進行すると考

えられる(図6)。そして最終的には病理学的に糸球体硬化、尿細管萎縮、間質線維化となって萎縮した末期腎不全となる。さらに腎臓という臓器自体に寿命があり、腎臓の老化が存在する。腎臓の老化を考えると透析導入、腎移植とは腎臓の老化が個体の老化より進み、腎死が個体死より先であったということに他ならない。CKD の管理はリスクファクターの管理のみならず、腎臓自体の老化の予防という観点も重要になると思われる。これはまさに生活習慣の管理を中心とした実地医家のレベルよりの介入が重要となる分野ではないかと思われる。

文 献

- 1) 日本腎臓学会編：CKD 診療ガイド2009，東京医学社，東京，p.51-53，2009
- 2) Iseki, 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
- 3) Becker, B. et al. : Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease : the mild and moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol* 16 : 1091-1098, 2005
- 4) 日本高血圧学会高血圧ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン2009，日本高血圧学会，東京，p.60-70，2009
- 5) 日本動脈硬化学会編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版，日本動脈硬化学会，東京，p.5-10，2007

Angiotensin Research

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



Renin- Angiotensin System

特集◇腎臓のアンチエイジングと
RAS の関連を探る

腎老化における酸化ストレスと RAS の関連を探る

脇野 修

慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科

腎臓はエネルギーを常に消費する臓器であり糸球体濾過量 (GFR) は年齢とともに低下することが知られている。すなわち腎臓という臓器はエネルギー代謝が盛んな臓器であるがゆえにある一定の寿命が存在する。腎臓を寿命や加齢、エイジングの観点から検討すると、活性酸素とミトコンドリアの意義、Sirt に代表される抗加齢因子の意義が重要であると考えられる。レニン・アンジオテンシン系 (RAS) はそのいずれにも影響を与え腎臓の寿命を規定する液性因子の1つと考えられる。RAS の抑制は腎臓の寿命に関する分子、細胞内器官をターゲットにした治療として重要となってくると思われる。

Key words

ミトコンドリア, 活性酸素, Sirt, 抗加齢因子, カタラーゼ

はじめに

腎臓には心拍出量の20%が流入し、糸球体において1日約150Lの原尿が濾過され、その99%が再吸収されるとともに一部の電解質は逆に分泌されている。その電解質や水の再吸収、分泌はホルモンにより微妙に調節され、ATPを必要とするエネルギー要求性の担体輸送により担われているものが多い。その意味では腎臓はエネルギーを常に消費する臓器である。しかも糸球体濾過量 (glomerular filtration rate : GFR) は年齢とともに低下することが知られ、このことは腎臓という臓器がエネルギー代謝の盛んな臓器であるがゆえにある一定の寿命が存在することを意味すると思われる。本稿ではエイジングのメカニズムにつき述べそのなかにおける活性酸素、レニン・アンジオテンシン系 (RAS) および抗加齢蛋白である Sirtuin などの加齢現象 key player の腎臓における意義について解説する。

ミトコンドリアと ROS

加齢のメカニズムに関する仮説は大きく加齢因子 (aging gene) の発現変化仮説とフリーラジカル仮説の2つがある¹⁾。その1つであるフリーラジカル説においてはミトコンドリア (Mit) の存在が重要である。細胞においてはエネルギーすなわち ATP の産生はおもに Mit での酸化的リン酸化反応 (oxidative phosphorylation) による。酸化的リン酸化反応では Mit 内の電子伝達系 (electron transport chain : ETC) の複合体が電子を伝達し、その過程で ATP が産生される。その一方、ETC の complex I および III において電子伝達の過程で活性酸素 O_2^- が生じてしまう (図1)。Mit 内には MnSOD や glutathione peroxidase などの活性酸素 (reactive oxygen species : ROS) を消去する radical scavenger が発現しているが、scavenger の活性や発現が低下するか scavenger の消去能を超える ROS が産生されると過剰な ROS が Mit DNA や Mit 蛋白に傷害を与える。その

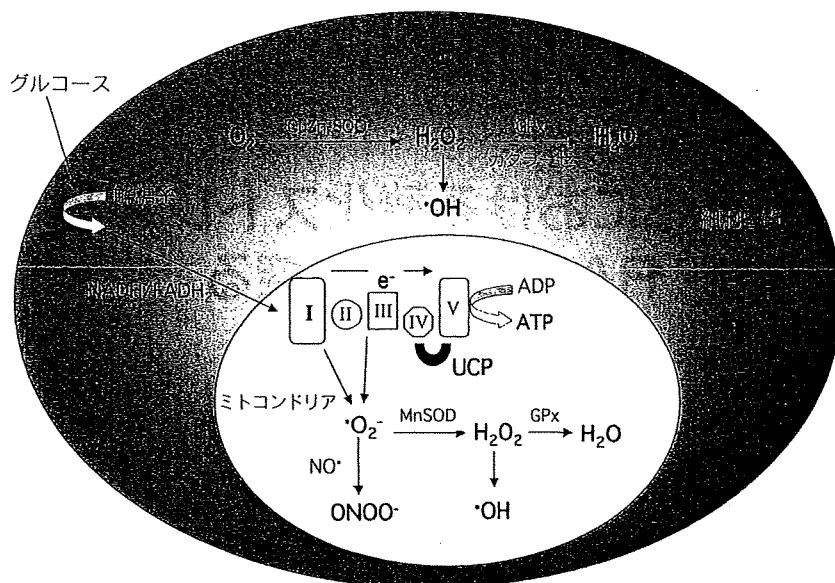


図1 ROS 発生源と Scavenger

I, NADH dehydrogenase (complex I); II, succinate reductase (complex II); III, ubiquinol-cytochrome C reductase (complex III); IV, cytochrome oxidase (complex IV); V, ATP synthase; ADP/ATP, adenosine bi (tri) phosphate; FADH₂: flavin adenine dinucleotide, GPx: glutathione peroxidase, NADH: nicotinamide adenine dinucleotide (reduced form), UCP: uncoupling protein, $\cdot\text{O}_2^-$ superoxide radical; $\cdot\text{OH}$: hydroxyl radical, H₂O₂: hydrogen peroxide, $\cdot\text{NO}$: nitric oxide, ONOO \cdot : peroxynitrite radical

(Forbes JM *et al*, 2008⁴⁾より引用)

傷害により Mit の DNA の変異, ETC 蛋白の傷害が生じその結果, 活性酸素の産生がさらに亢進するという悪循環が生じる²⁾. この悪循環が加齢に伴う組織の機能異常すなわち老化を引き起こす. 腎臓において加齢に伴いこの活性酸素による蛋白傷害が亢進していることが報告されている³⁾. 酸化的リン酸化の基質はグルコースである. グルコースが解糖系でピルビン酸と NADH となり, NADH が電子伝達系へと流入する. 糖尿病においては組織中のグルコース濃度が上昇し, 細胞内のグルコースの濃度も上昇する. 細胞内グルコースの上昇は Mit での酸化的リン酸化反応の活性化を促し, その結果細胞内の ROS の発生も上昇する. 腎臓のメサンギウム細胞は網膜血管内皮とともに細胞内への過剰なグルコースの流入を抑えるはたらきが弱く高血糖により容易に細胞内グルコース濃度が上昇し, 傷害を受けやすいと考えられている⁴⁾.

抗加齢因子と Sirtuin

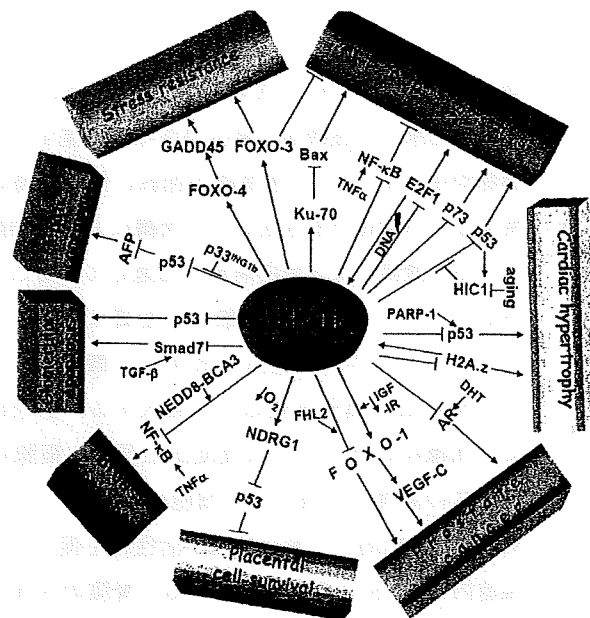
加齢因子 (aging gene) の探索においては, 線虫や酵母, ショウジョウバエの変異種の寿命を研究すること, さらに長寿を達成させる確立された方法であるカロリー制限 (Calorie Restriction: CR) における遺伝子発現を研究することにより寿命を決定する遺伝子がいくつか同定されている⁵⁾ (表1). CR では低グルコース, 低インスリン血症, インスリン感受性亢進という状態となる. そしてインスリンシグナルの抑制が寿命延長につながる事が明らかにされている.

カロリー制限 (CR) による寿命延長の原因遺伝子の1つとして Sir2 (silent information regulator 2) が同定された. yeast⁶⁾, *C. elegans*⁷⁾において Sir2 遺伝子の導入が寿命を伸ばすことが明らかとなっている. Sir2 の哺乳類の ortholog である sirtuin (Sirt) は CR に伴い発現が誘導され, しかも寿命やストレスに対する蛋白の発現を調節することが明らかにされている. 現在のところ Sirt

表① 寿命にかかわるシグナル, 遺伝子
(Curtis R *et al.*, 2005⁹⁾より引用)

標的遺伝子	寿命延長をもたらす発現変化	生物
インスリン/IGF-1 経路		
インスリンと IGF-1	低下	線虫
インスリン受容体と IGF 受容体	低下	線虫, ショウジョウバエ, マウス
IRS	低下	線虫, ショウジョウバエ
PI3 キナーゼ	低下	線虫
PTEN	上昇	線虫
PDK	低下	線虫
AKT	低下	線虫, 酵母
FOXO	上昇	線虫, ショウジョウバエ
GH 受容体	低下	マウス
GHRH 受容体	低下	マウス
Sir2		
Sirt1	上昇	酵母, 線虫, ショウジョウバエ
AMPK	上昇	酵母, 線虫, ショウジョウバエ
TSC	上昇	ショウジョウバエ
TOR	低下	線虫, ショウジョウバエ
S6K	低下	ショウジョウバエ

は7つのアイソフォームが同定されており, 転写因子などの機能分子を NAD⁺ 依存性に脱アセチル化し活性を調節する. 多くの因子が Sirt による活性, 発現調節を受けることが知られている⁹⁾ (図②). Sirt の腎臓における意義についての検討は少ない⁹⁾. われわれは尿細管細胞における Sirt の細胞障害に対する作用を検討する目的で, 細胞障害の際の Sirt 1-7 の発現変化, Sirt 蛋白の細胞障害に対する作用を細胞レベルで検討した¹⁰⁾. 近位尿細管細胞由来の LLCPK1 細胞にアルブミンを負荷するとアポトーシスの誘導が認められる. このアポトーシス誘導においてさまざまな Sirt 蛋白の蛋白発現を検討したところ, Sirt1 および Sirt3 の発現の上昇が認められた. この高アルブミン投与時の尿細管細胞の Sirt1, Sirt3 の発現亢進が anti-apoptosis なのか, pro-apoptosis な反応なのかを Sirt 発現ベクターを用いて検討した. H₂O₂ でアポトーシスを誘導したヒト尿細管細胞由来の HK-2 細胞に Sirt1 発現ベクターを導入すると, H₂O₂ による HK-2 細胞のアポトーシスが抑制された. つぎに非刺激下での Sirt1 の役割を検討した. Sirt 阻害薬であるニコチナマイド, Sirtinol を静止期の HK-2 細



図② Sirt1 により調節される apoptosis や細胞の生存に関する因子
(Michan S *et al.*, 2007⁹⁾より引用)

胞に投与すると, アポトーシスの誘導が観察された. 以上より Sirt1 は刺激下, H₂O₂ 刺激下ともにアポトーシス抑制にはたらいっていることが考えられた. つぎにそのメ

カニズムを検討する意味でカタラーゼの発現に注目した。カタラーゼは活性酸素の除去にはたらくアポトーシス抑制にはたらく。非刺激下において Sirt1 阻害薬投与によりカタラーゼの発現の上昇が認められたが、Sirt1 を過剰発現させると、カタラーゼ発現は逆に抑制された。非刺激下、すなわち定常状態の細胞では Sirt1 はカタラーゼの発現を一定レベルに保ち、細胞保護的にはたらくている可能性が示唆された。一方、H₂O₂刺激下では Sirt1 過剰発現によりカタラーゼの発現は亢進しており、ROS 除去のために細胞保護的にはたらくことが示された。すなわち以上の結果をまとめると、非刺激下では Sirt1 はカタラーゼ発現抑制にはたらく ROS 亢進時ではカタラーゼ発現亢進にはたらく、いずれにせよアポトーシス抑制、細胞生存にはたらくことが考えられた (図3)。この Sirt1 の相反するカタラーゼ発現調節のメカニズムに関し Sirt1 の下流にある Forkhead transcription factor (FOXO) 遺伝子に注目した。FOXO は急性ストレスで細胞内へ移行し転写活性を有する。FoxO3a の発

現は非刺激下では細胞質内に発現しているが、H₂O₂刺激を受けると一部が核内へ移行する。Sirt1 の核内の発現も FoxO3a の核内移行に一致して上昇した。以上をまとめるとおそらく非刺激下では FoxO3a は核外にあり Sirt1 はカタラーゼの発現を抑制的に調節し、生理的に必要な H₂O₂のレベルを調節し、細胞の代謝の維持にはたらくている。その一方で H₂O₂刺激下では FoxO3a が核内へ移行し、Sirt1 により活性化し、FoxO3a 依存的にカタラーゼが発現誘導され、過剰な ROS を除去するものと考えられた (図3)。Sirt1 は腎障害、とくにその発症初期に重要とされる尿細管アポトーシスを抑制するとともに、尿細管の定常状態における酸化ストレス、redox status を調節し、尿細管の正常機能を維持していると考えられた。現在 Sirt1 の腎臓での意義を明らかにする目的で尿細管特異的に Sirt1 を過剰発現させた遺伝子改変マウスを作成しその表現型を解析中である。

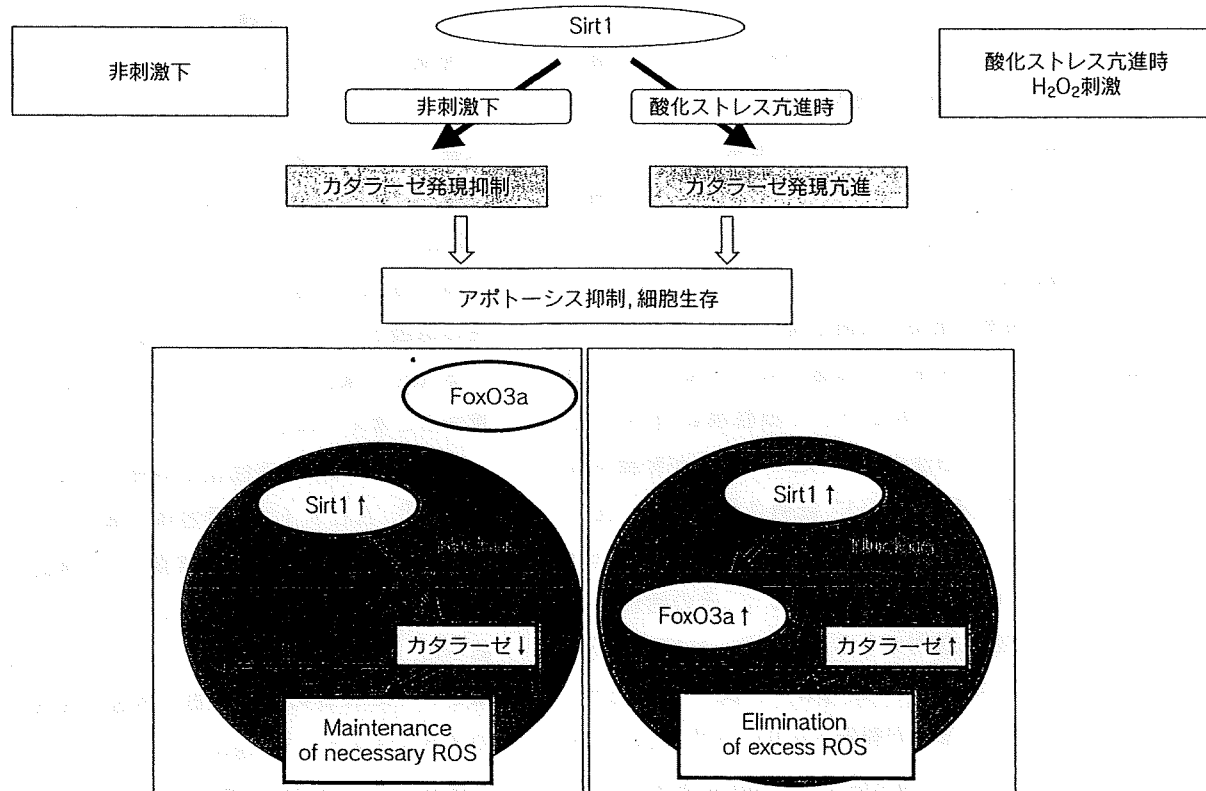


図3 活性酸素刺激下、非刺激下における Sirt1, FoxO3a, カタラーゼとの関係 (Hasegawa K et al, 2008¹⁰⁾より引用)

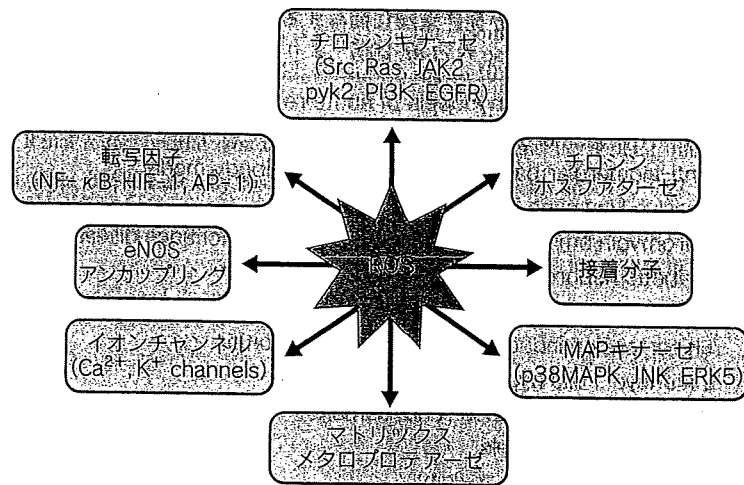


図4 Ang IIにより発生したROSの細胞内での機能 (Sachse A *et al*, 2007¹¹⁾より引用)

レニン・アンジオテンシン系 (RAS)

RASはアンジオテンシノーゲンを基質に、レニン、アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin-converting enzyme: ACE) などアンジオテンシン産生酵素群およびその受容体よりなるホルモンシステムである。1980年代後半よりこのシステムが心血管調節にかかわる組織にセットで存在し、各臓器の機能を制御していることが示され、“組織RAS”とよばれている。組織RASの活性化はさまざまな腎疾患の発症、進展において中心的役割を演じている。

RASの最終産物であるアンジオテンシンII (A II) はさまざまな腎疾患で重要な役割を演じるが、その1つに細胞内におけるROS産生の亢進があげられる¹¹⁾。A IIはA IIタイプ1受容体を介して細胞膜に存在するNADPH-oxidaseの活性化を引き起こすことが腎臓を構成するさまざまな細胞において証明されている。A II持続注入モデル、2K-1Cモデルなどにおいて腎臓におけるROS産生の亢進が報告されている¹²⁾。その活性化機構についても詳細に検討がなされており、NADPH oxidaseの各サブユニット (NoxI, p47^{phox}, p67^{phox}, p22^{phox})の発現を亢進させるなどが報告されている¹¹⁾。その一方で細胞内の主たるROS発生源であるMitに対するA IIの影響についても報告がある。腎臓の構成細胞ではないが心筋細胞においてA IIによって産生されたROSが

MitのATP-sensitive potassium [mitoKATP] channelsを活性化しMitよりのROSの発生を促進させることが報告されている¹³⁾。このようにして細胞内に発生したROSはA IIのシグナル伝達分子としてはたらく (図4) とともにさまざまな腎疾患の病態に関与することが報告されている (表2)。さらに高血圧および加齢に伴う腎機能低下に腎臓においてMitの機能異常が関与すること、そしてその異常はACE阻害薬やARBにより改善することが報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾。A IIによるMit機能障害の病的意義を指摘しうる。最近当研究のMitsushiraらはA II注入ラットのモデルを用い、A IIは筋肉におけるMitの数を減らしA IIによるインスリン抵抗性の原因となっていることを報告した¹⁶⁾。このA IIによるMitの減少は*in vitro*の系でも認められA IIの直接作用と考えられる。

さらに近年RAS活性化が寿命にかかわることが報告された¹⁷⁾。A IIタイプ1受容体欠損マウス (Agtr1a^{-/-}マウス) と野生型マウスを通常食で3年間近く飼育したところAgtr1a^{-/-}マウスのほうが平均寿命で7ヵ月長寿であった。そしてAgtr1a^{-/-}マウスの方が血管、心臓、腎臓といったA IIの標的臓器の障害が軽度であった。そのメカニズムとしてAgtr1a^{-/-}マウスにおいてA IIにより産生されるROSが低下している点、腎臓においてSirt3遺伝子が誘導されている点、Sirtの活性化物質であるNAD⁺の組織レベルを上昇させるnicotinamide

表② ROSが発症進展に関与する腎疾患モデル
(Sachse A *et al*, 2007¹¹⁾より引用)

Ischemia-reperfusion models of acute renal failure
Anti-Thy1 glomerulonephritis
Anti-glomerular basement membrane antibody model
Passive Heymann nephritis
Puromycin aminonucleoside-induced minimal-change disease
Diabetic nephropathy
Hypertension induced by Ang II infusion
Hypertension induced by chronic NO inhibition
2 kidneys-1 clip hypertension
Hyperlipidemia-induced renal damage
Renal ablation models
Calcineurin inhibitor toxicity
Acute and chronic transplant nephropathy

phosphoribosyltransferase (Nampt) の発現が上昇している点, Sirt3 の活性化に伴い腎尿細管細胞における Mit の数が増加している点などが示されている。RAS の寿命との関連については RAS の活性化とインスリン抵抗性との関与も指摘できる。その機序として, A II はインスリンシグナルの伝達物質である insulin receptor substrate (IRS)-1 のセリンをリン酸化することによりチロシンリン酸化を抑制し, それに引きつづく PI3 キナーゼの活性化を抑制するというメカニズムや, A II により低分子量 G 蛋白である Rac が活性化することが考えられている。

おわりに

腎臓のアンチエイジングというテーマで, 活性酸素とその最大の発生源である Mit の役割, さらに抗加齢因子である Sirt の腎臓における意義について当教室のデータも交え解説した。近年における透析患者の増加とは換言すれば腎の寿命が個体の寿命よりも短くなったためともいえる。腎臓の寿命を意識したこれらの分子, 細胞内器官をターゲットにした治療は今後重要となってくると思われる。

文 献

- 1) Dröge W *et al* : Oxidative stress and aberrant signaling in aging and cognitive decline. *Aging Cell* 6 : 361-370, 2007
- 2) Addabbo F *et al* : Mitochondria and reactive oxygen species.

Hypertension 53 : 885-892, 2009

- 3) Choksi KB *et al* : Age-related increases in oxidatively damaged proteins of mouse kidney mitochondrial electron transport chain complexes. *Free Radic Biol Med* 43 : 1423-1438, 2007
- 4) Forbes JM *et al* : Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes* 57 : 1446-1454, 2008
- 5) Curtis R *et al* : Ageing and metabolism : drug discovery opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 4 : 569-580, 2005
- 6) Kaerberlein M *et al* : The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in *Saccharomyces cerevisiae* by two different mechanisms. *Genes Dev* 13 : 2570-2580, 1999
- 7) Tissenbaum HA *et al* : Increased dosage of *sir-2* gene extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 410 : 227-230, 2001
- 8) Michan S *et al* : Sirtuins in mammals : insights into their biological function. *Biochem J* 404 : 1-13, 2007
- 9) Kume S *et al* : SIRT1 inhibits transforming growth factor beta-induced apoptosis in glomerular mesangial cells via Smad7 deacetylation. *J Biol Chem* 282 : 151-158, 2007
- 10) Hasegawa K *et al* : Sirt1 protects against oxidative stress-induced renal tubular cell apoptosis by the bidirectional regulation of catalase expression. *Biochem Biophys Res Commun* 372 : 51-56, 2008
- 11) Sachse A *et al* : Angiotensin II-induced reactive oxygen species and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 18 : 2439-2446, 2007
- 12) Heitzer T *et al* : Increased NAD (P) H oxidase-mediated superoxide production in renovascular hypertension : evidence for an involvement of protein kinase C. *Kidney Int* 55 : 252-260, 1999