

- profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens*. 2003;21:797-804.
- 12 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289:2560-2572.
  - 13 Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007; 25:1105-1187.
  - 14 Whitworth JA; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*. 2003; 21:1983-1992.
  - 15 Japanese Society of Hypertension. Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2004). *Hypertens Res*. 2006; 29(suppl):S1-S105.
  - 16 Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA*. 2003;9:290.
  - 17 Ministry of Health and Welfare. 5th National basic survey for circulatory disease. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kenkou/jyunkan/jyunkan00/gaiyo.html>. 2001 Accessed April 8, 2009 (in Japanese).
  - 18 Ministry of Health, Labour and Welfare. Annual survey about characteristics of outpatients and inpatients 2005. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/05/index.html>. 2005. Accessed April 8, 2009 (in Japanese).
  - 19 Jakovljević D, Salomaa V, Sivenius J, et al. Seasonal variation in the occurrence of stroke in a Finnish adult population. The FINMONICA Stroke Register. Finnish Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. *Stroke*. 1996;27:1774-1779.
  - 20 Shinkawa A, Ueda K, Hasuo Y, et al. Seasonal variation in stroke incidence in Hisayama, Japan. *Stroke*. 1990;21:1262-1267.
  - 21 Spranger CB, Ries AJ, Berge CA, et al. Identifying gaps between guidelines and clinical practice in the evaluation and treatment of patients with hypertension. *Am J Med*. 2004;117:14-18.
  - 22 Singer GM, Izhar M, Black HR. Goal-oriented hypertension management: translating clinical trials to practice. *Hypertension*. 2002;40:464-469.
  - 23 Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, et al. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension*. 2000;36:594-599.
  - 24 Yokokawa H, Goto A, Sanada H, et al. Gaps between hypertension treatment guidelines and clinical practice in Japan; Baseline survey results from Fukushima Research of Hypertension (FRESH). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11:333-341.
  - 25 Ministry of Health, Labor and Welfare & Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology. Ethical Guideline for Epidemiological Studies. <http://www.bm.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/ekigaku/0504sisin.html>. 2007. Accessed April 2, 2009 (in Japanese).
  - 26 Anonymous. World Medical Association Declaration of Helsinki. *JAMA*. 2000; 284:3043-3045.
  - 27 Goodwin J, Pearce VR, Taylor RS, et al. Seasonal cold and circadian changes in blood pressure and physical activity in young and elderly people. *Age Ageing*. 2001; 30:311-317.
  - 28 Jansen PM, Leineweber MJ, Thien T. The effect of a change in ambient temperature on blood pressure in normotensives. *J Hum Hypertens*. 2001;15:113-117.
  - 29 Sega R, Cesana G, Bombelli M, et al. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. *J Hypertens*. 1998;16:1585-1592.
  - 30 Alperovitch A, Lacombe JM, Hanon O, et al. Relationship between blood pressure and outdoor temperature in a large sample of elderly individuals: the Three-City study. *Arch Intern Med*. 2009;12:75-80.
  - 31 Azegami M, Hongo M, Yazaki Y, et al. Seasonal difference in onset of coronary heart disease in young Japanese patients: a comparison with older patients. *Circ J*. 2005; 69:1176-1179.
  - 32 Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, et al. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6:621-630.
  - 33 Yokokawa H, Goto A, Abe Y, et al. Lifestyle characteristics and 3-year total mortality of Japanese with self-reported diabetes. *Health Soc Care Community*. 2008; 16:614-620.
  - 34 Ong KL, Tso AW, Lam KS, et al. Gender difference in blood pressure control and cardiovascular risk factors in Americans with diagnosed hypertension. *Hypertension*. 2008;51:1142-1148.
  - 35 Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension*. 2001;37:1199-1208.
  - 36 Harris MM, Stevens J, Thomas N, et al. Associations of fat distribution and obesity with hypertension in a bi-ethnic population: the ARIC study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Obes Res*. 2000;8:516-524.
  - 37 Brown CD, Higgins M, Donato KA, et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res*. 2000;8:605-619.
  - 38 Juhaeri Stevens J, Chambless LE, et al. Associations between weight gain and incident hypertension in a bi-ethnic cohort: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:58-64.
  - 39 Miyamatsu N, Kadowaki T, Okamura T, et al. Different effects of blood pressure on mortality from stroke subtypes depending on BMI levels: a 19-year cohort study in the Japanese general population - NIPPON DATA80. *J Hum Hypertens*. 2005;19:285-291.
  - 40 Dekkers JC, Treiber FA, Kapuku G, et al. Differential influence of family history of hypertension and premature myocardial infarction on systolic blood pressure and left ventricular mass trajectories in youth. *Pediatrics*. 2003;111:1387-1393.
  - 41 Cook BB, Treiber FA, Mensah G, et al. Family history of hypertension and left ventricular mass in youth: possible mediating parameters. *Am J Hypertens*. 2001;14:351-356.
  - 42 Muldoon MF, Terrell DF, Bunker CH, et al. Family history studies in hypertension research. Review of the literature. *Am J Hypertens*. 1993;6:76-88.
  - 43 Marmot MG, Elliott P, Shipley MJ, et al. Alcohol and blood pressure: the INTERSALT study. *BMJ*. 1994; 14:308.
  - 44 Mahmud A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension*. 2003;41: 183-187.
  - 45 Okubo Y, Miyamoto T, Suwazono Y, et al. An association between smoking habits and blood pressure in normotensive Japanese men. *J Hum Hypertens*. 2002;16:91-96.
  - 46 Primates P, Falaschetti E, Gupta S, et al. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension*. 2001;37:187-193.
  - 47 Düsing R. Overcoming barriers to effective blood pressure control in patients with hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:1545-1553.

特集：腎臓学 この一年の進歩

## 臨床腎臓病学 この1年：CKD，さらに AKI

渡辺 毅

### はじめに

臨床腎臓病学の目的は、腎臓疾患の病因と病態機序の解明に基づいた治療法の確立と実践と言える。20世紀の臨床医学は、個々の疾患において遺伝的または環境的な病因による発症機序の分子レベルでの解明という基礎医学の成果を踏まえた治療法の開発と臨床応用で成果をあげてきた。その流れを支えたのが、免疫学、細胞生物学、遺伝子工学、臨床疫学などの方法論的進歩で、その頂点とも言えるのが21世紀初頭の全ゲノム配列の解明であった。腎臓病学も例外ではなく、現在もその潮流はトランスレーショナル研究として、分子創薬、再生医学を代表とする大きな潮流となっている。しかし、2008年度は、各腎疾患の診断法や治療法に関しては、特記すべき発展は少なく、今後の発展の礎のような年と考えられる。一方、ポストゲノム時代に入った今世紀初頭から、病因論でなく病態論から疾患(症候)群を捉え、ハードアウトカムである末期腎不全、心血管イベントや死亡を集団的・社会的視点から予防する腎臓病学の新たな動きが生まれ、臨床腎臓病学の主流の一つとなってきた。その端緒が、2002年の慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)と急性腎障害(acute kidney injury : AKI)の概念の提唱である。これらは、CKDでは予防に重点を置いた慢性疾患管理、AKIでは救急での救命というように臨床現場が両極であるが、腎臓という臓器の枠を超えた全身の制御系のなかで腎臓病学を捉え、循環器、代謝内分泌、あるいは救急医療など、他の診療領域との連携が要件である点で共通性がある。また、CKD、AKIの診断基準の標準化により、大規模研究間の比較が可能となったことにも意義がある。

2008年はCKD対策においては基盤が整備される段階からさまざまな新たな模索・展開が始まった年であり、さらにAKIに対する認識が高まってきた年と言える。

本稿では、このような背景を踏まえて、CKD対策の新たな展開と注目され始めたAKIに焦点を絞ってこの1年の動きを概観したい。

### 慢性腎臓病(CKD)の新たな展開

#### 1. CKD対策：これまでの軌跡と本年の動向

臨床腎臓病学におけるメインテーマは、2008年もCKDであった。わが国は人口比の透析患者数が最も多い国で、2007年末の慢性維持透析患者数は27万5千人、新規透析導入患者数は約3万6千人で、2010年には慢性維持透析患者数が30万人(世界で210万人)に至るとの予測にほぼ一致した増加を見せている。アルブミン尿と腎機能低下が、従来からの危険因子と同等以上、かつ独立の心血管イベントの危険因子であるとの多くの疫学的証拠(エビデンス)から、2002年にアルブミン尿などの腎疾患の徴候または腎機能低下が3カ月以上継続する病態としてCKDの概念が提唱(米国腎臓財団のガイドライン Kidney Disease Outcomes Quality Initiative : K/DOQI)され、CKDは糖尿病、高血圧などの生活習慣病を主な病因として世界的に増加しており、国民保健と医療財政面から世界的対策が実施されている。日本腎臓学会では、2005年にCKD対策委員会を組織して、腎関連団体である透析医学会・小児腎臓学会・日本腎臓財団とCKD対策協議会を結成して、かかりつけ医と一般市民を対象とした啓発活動を展開し、アジア、アフリカを中心としたCKD対策の連携(Asian Forum of CKD Initiative)でも大きな成果をあげ、今後も国内外で継続・発展させる予定である。2007年には、CKD診療において腎臓専門医との医療連携の中心であるかかりつけ医を対象とした「CKD診療ガイド」が診療のコンセンサスとして公表され

*Progress in clinical nephrology 2008 : CKD, and AKI as well*

福島県立医科大学第三内科(腎・高血圧内科、糖尿病・内分泌・代謝内科)

た。その後、後述のように新しく策定された GFR 推算式と CKD 研究のその後の進歩を組み込んだ改定版が 2009 年度初めに公表される予定である。また現在、文献の systemic review に基づく、主として腎臓専門医を対象とした「CKD 診療ガイドライン」が編纂されており、2009 年度初めに上梓される予定である。

## 2. 腎機能評価法と CKD の頻度・予後の実態解明と問題点

CKD 対策の基礎となるわが国の CKD 患者の実態や予後の調査は日本腎臓学会 CKD 対策委員会疫学ワーキンググループによって実施されてきた。CKD 患者の診断法に関しては、従来から米国の臨床研究に基づいた、血清クレアチニン(Cr)値、年齢を変数として腎濾過量(GFR)を推算する MDRD 式が使用されてきた。しかし、MDRD 式が欧米人とは体格の異なる日本人にも適応可能かをイヌリンクリアランス(Cin)値と比較検討した結果、日本人係数( $\times 0.881$ )を乗ずると近似することから、「CKD 診療ガイド」では日本人係数を乗じた MDRD 式による推算 GFR (eGFR)を腎機能評価の標準とした。しかし、この式を全国から収集した約 80 万人分の健診データに適用すると、日本人の eGFR の中央値は約  $80 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ 、CKD ステージ 3 の頻度が 18.7%と米国の報告(それぞれ約  $100 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ , 5.4%)と大きく異なることが判明した。そこで、日本人のための GFR 推算式を新たに作成することが必要と考え、日本腎臓学会 CKD 対策委員会の主導で、全国の多施設にて合計 921 例の患者で Cin 値と血清 Cr 値を同時測定して求めた結果、日本人における推定腎濾過量(eGFR)推算式 ( $e\text{GFR} = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287}$ , 女性の場合; $\times 0.739$ )が策定された<sup>1)</sup>。全国から収集した健診データにこの推定 GFR (eGFR)を適用した場合の日本人の CKD 患者のステージ別の頻度が提示され、CKD ステージ 3 は日本人係数を乗じた MDRD 式で求めた 18.7%に比べて約 9.1%となり、米国との差が縮小した。一方米国では、1999~2004 年の NHANES コホートでは 1988~1994 年のコホートに比較して、CKD は全体で約 1.3 倍増加した結果、CKD ステージ 3 の頻度は 5.4%から 7.7%に増加した<sup>2)</sup>。その結果、日米の CKD ステージ 1~4 患者の頻度は 1,350 万人(11.2%)および 3,080 万人(10.0%)であり、日米の一般住民の年齢分布の差(日本人に高齢者が多い)を考えると、年齢補正した CKD の頻度はほぼ同等と予測され、CKD がグローバルな問題であると再認識された。

今後の CKD の早期発見のための腎機能評価法の課題の一つは、筋肉量に依存する血清 Cr 値に比較して、男女差、

年齢差が少なく、腎機能の軽度の低下でも上昇するとされる血清シスタチン C 値とそれに基づく GFR 推算式の評価である。近年の欧米での検討では、血清シスタチン C 値単独または血清 Cr 値と組み合わせた GFR 推算式は、血清 Cr 値に基づく GFR 推算式よりは実測 GFR との一致率が高く、特に腎機能低下が軽度な前 CKD の段階ではより正確であると報告されている<sup>3)</sup>。米国では血清シスタチン C 値の一般住民(NHANES コホート)での分布が検討された結果、基準値が提唱され、かつ従来の予測に反して、人種や性別などによって影響されることも判明した<sup>4)</sup>。また、血清シスタチン C 値は、腎機能とは独立の心血管イベント予知因子である可能性も指摘されており<sup>5)</sup>、アルブミン尿のような心血管イベント予知マーカーの意義も示唆されている。今後、わが国でも CKD 患者に限らない一般住民レベルで、血清シスタチン C 値の分布、基準値、実測 GFR との一致率、値に影響を与える因子が解析され、GFR の推定と心血管イベント予知の面からの再検討が必要かもしれない。

## 3. CKD コホート研究の新展開

わが国では現在までに、久山町研究、端野・壮瞥町研究、沖縄、茨城などの各地区のコホート研究において、CKD の予後(腎機能低下、心血管イベント)や影響因子の寄与度などが解明されてきた。しかし、全国的な CKD の切り口による予後および予後に影響する要因に関する前向き研究は世界的にも乏しく、わが国においては皆無と言ってよかった。日本 CKD コホート研究; Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study (CKD-JAC) は、菱田明 日本腎臓学会前理事長を主任研究者とした CKD 患者の病態や治療の実態と予後を調査し、予後に影響を及ぼす要因の解析を目的とする全国の大規模な 18 腎センターの CKD 患者を対象とする多施設共同、4 年間にわたる前向き観察研究(コホート研究)として 2007 年に開始され<sup>6)</sup>、2008 年末に 3,000 例以上の登録が終了し観察に入った。一方米国では、すでに 2003 年より CKD 患者を対象として、全米 7 施設にて CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) 研究(約 3,612 例を 5 年間観察)が先行して実施され、初段階である Phase1 はすでに観察終了している<sup>7)</sup>。CRIC 研究と CKD-JAC の連携、情報交換は、世界的(global)な CKD の疫学研究や介入研究および対策に道筋をつける意味で大いに寄与することと期待される。2008 年はその他にも、後述する厚生労働省戦略研究によるかかりつけ医が腎臓専門医との連携で管理する CKD 患者のデータ追跡、特定健診における全国各地の保険者をコホートとする一般住民データの収集(厚生労働省科

学研究費助成研究)など CKD を対象とする全国レベルのコホート研究が開始された年である。

#### 4. 健診システムと地域医療連携におけるモデル構築の新展開

わが国における CKD 対策の現実的な問題点は、平成 17 年の厚生労働省患者調査からは、CKD の主たる病因である糖尿病、高血圧の受療率がそれぞれ約 30% (247/820 万人)、22% (781/3,600 万人)であり、CKD の受療率に至っては正確には不明であるが多くのとも数%しかないと推測されること、健診受診率の全国平均は 43.8%であることなどから、生活習慣病の早期発見・受療率の向上による CKD の発症予防、CKD の早期発見・介入の遅れにも問題があると考えられ、健診・保健指導と CKD 患者の早期介入を可能とする地域医療システムの連携が必要であると考えられる。2007~2008 年は、そのような問題を解決するための新たな展開が起こった年である。

①**特定健診・保健指導**：2008 年度から、全国統一の新しい健診システムとして開始された特定健診・保健指導は、40~74 歳の加入者を対象にした内臓脂肪型肥満(メタボリックシンドローム：Mets)に対する保健指導とデータの追跡とが保険者に義務づけられた。これは、生活習慣病を背景にした心血管疾患の激増を背景に、健診が早期発見・治療という二次予防主体から危険群の早期発見による一次予防への転換を指向した点で評価できる。しかし、わが国での CKD の頻度は約 11%と高頻度とされるが、2006 年度に茨城県内で基本健康診査を受診した 40~74 歳の男性 63,849 名、女性 123,384 名で CKD ステージ 4 以上と診断される受診者でも Mets と診断されたのは男 31.3%、女 29.1%で、CKD ステージ 3 ではさらに頻度が低く(茨城県入江ふじ子先生：personal communication)、CKD に対する Mets の寄与度はそれほど高くはない。それにもかかわらず、腹囲、肥満度を基礎とした特定健診では血清 Cr 値が必須項目でないので eGFR は算出できず、尿蛋白(定性)は必須項目ではあるが、受診勧奨の基準や陽性者に対する保健指導法の内容が明示されていないことなどから、CKD の一次予防および早期発見・早期介入が十分機能するかどうかについて危惧がある。そこで、日本腎臓学会検尿検証委員会では、厚生労働省科学研究費(主任研究者：渡辺毅)を得て、全国の主として自主的に血清 Cr 値を測定している保険者から匿名化された健診データを入手、経年的に観察して、CKD 発症・進展の要因解析、CKD から生活習慣病、心血管疾患発症の寄与率の算定、血清 Cr 値を健診項目とした場合の医療経済的解析を 5 年後の改定時における政

策提言を目標に実施中である。

②**地域医療連携のモデル化**：平成 17 年度から開始された国家戦略としての厚生労働省戦略研究の初年度に「糖尿病予防のための戦略研究」(J-DOIT 1, 2, 3)が開始された。そのうち、「糖尿病合併症を抑制するための介入試験(J-DOIT 3)」では糖尿病性腎症をはじめとする合併症予防のため集学的強化療法の効果を検証する研究が順調に進行している。平成 19 年度には、戦略研究の対象として CKD が取り上げられ、「かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防の為に診療システムの有用性を検討することを研究課題とした厚労省戦略研究：FROM-J」(研究リーダー：筑波大学 山縣邦弘教授)が開始された。これは、5 年後の透析導入患者を、5 年後に予測される導入患者数の 15%減とすることを成果目標としている。具体的には、全国を透析導入率によって 4 つのブロックに分け、各ブロックから公募により幹事施設、各幹事施設は協力可能な地区医師会(クラスター)を 4 つ程度選出し、各クラスターは協力かかりつけ医を登録し、かかりつけ医に通院している CKD 患者を登録、各地区ブロックで選出された地区医師会(クラスター)ごとにランダムに「CKD 診療ガイド」に準拠する通常介入群(A 群)と、さらに①受診促進支援、②栄養療法指導、③生活指導、を追加する積極介入群(B 群)に割り付け介入して(クラスターランダム化)、4 年間各種データを経過観察するものである。主要評価項目としては、①受診継続率、②かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の連携達成、③CKD のステージ進行率を解析するものである。

このように、CKD 対策は全国的なレベルで健診システムと地域医療連携のモデルを模索する研究の新たな展開が始まったのが、この 1 年であった(図)。

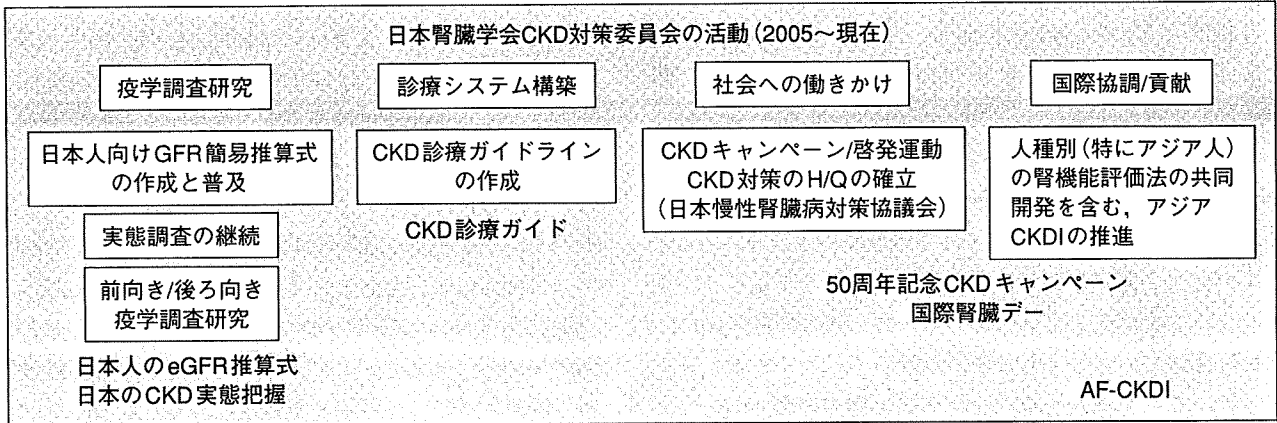
#### 注目され始めた AKI (acute kidney injury)

臨床現場から解決を求められる重要な病態としては、CKD に加えて、さらに AKI が取り上げられつつある。AKI はさまざまな病因を包含したかつて急性腎不全と呼ばれた病態、CKD とのアナロジーが多い概念である。急性腎不全にかつて統一的診断基準がなく、臨床研究間の比較も困難との反省から、救急と腎臓の専門家によって 2002 年 (CKD の定義と同様)に RIFLE 分類の形で統一され、2005 年に AKI ネットワーク (AKIN) による AKI の定義の確立に進展した。AKIN の定義は、血清 Cr 値と尿量という簡便なマーカーによる非専門家にも理解可能なステージ分類

日本腎臓学会CKD対策委員会設立 (2005) 以前

CKDの概念提唱  
NKF/KDOQI (2002)

日本腎臓学会：  
検尿の勧め啓発委員会



新たな展開 (2007以降)

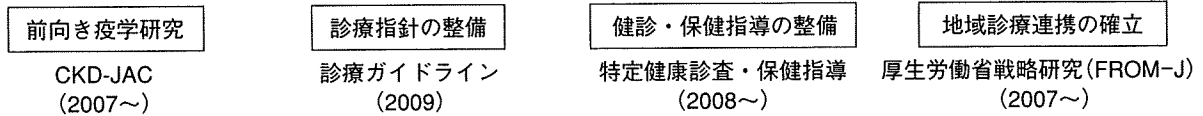


図 CKD 総合対策の展開

表 AKIN による AKI の定義とステージ分類

AKI 定義	急激な (48 時間以内) 腎機能低下。腎機能低下とは、血清 Cr 0.3 mg/dL 以上増加または血清 Cr が 1.5 倍以上に上昇、尿量 0.5 mL/kg/hr 以下が 6 時間以上持続すること (上記は適正体液量のもと評価、尿量評価においては尿路閉塞・狭窄を鑑別すること)	
ステージ	血清クレアチニン (Cr)	尿量
1	血清 Cr 0.3 mg/dL 以上増加 または血清 Cr=1.5~2 倍に上昇	尿量 0.5 mL/kg/hr 以下が 6 時間
2	2 倍 < 血清 Cr ≤ 3 倍に上昇	尿量 0.5 mL/kg/hr 以下が 12 時間
3	血清 Cr > 3 倍に上昇 または急激な Cr 0.5 mg/dL 上昇を伴う Cr 4 mg/dL 以上 (腎代替療法患者はステージ 3 とする。)	尿量 0.3 mL/kg/hr 以下が 24 時間、または無尿が 12 時間

(文献 8 より引用)

(表)である。救急患者では乏尿と腎代替療法を必要な場合 (ステージ 3) は生命予後が悪く、早期の腎代替療法が予後を改善するとのヨーロッパの多施設共同研究の結果など多くの報告<sup>8,9)</sup>によって、救急患者に合併する AKI のステージが生命予後を予知可能であり、この分類の妥当性が示唆される。

1. バイオマーカーの開発と実用化 (パネル化) への動き

AKI の重症度 (ステージ) 分類における尿量減少は AKI に特異的でなく、血清 Cr 値上昇は発症後 24~48 時間に顕在化する。上述のように腎代替療法をはじめとする早期介入が必要とすると、急性期の血清 Cr 値や推定 GFR の診断

価値には限界があり、早期に顕在化し、腎および生命予後が予知可能な尿中バイオマーカーが検討されている<sup>10)</sup>。現在、尿細管障害を反映する因子である neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)<sup>11)</sup>、N-acetyl-β-D-glucosamine (NAG)<sup>12)</sup>、kidney injury molecule-1 (KIM-1)<sup>12)</sup>、Netrin-1<sup>13)</sup>、L-type fatty acid binding protein (L-FABP) などが AKI に対する早期診断能、感度、特異性の面から、有用性が確立している。現在、これらの組み合わせたパネル化とパネルの臨床応用が検討されている。

2. 治療の再検討と新規治療法開発の動き

AKI の薬物治療に関しては、従来慣用されていた

HANP<sup>14)</sup>, 利尿薬<sup>15)</sup>および少量のドパミンの使用<sup>16)</sup>はメタ解析でも、透析回避効果も生命予後の改善も証明されていない状況にあった。2008年、敗血症患者への強化インスリン療法と10%pentastarch(低分子 hydroxyethyl starch)は通常インスリン療法とリンゲル液に比較して、死亡率や臓器障害の改善効果はなく、低血糖の危険性を増加させたこと<sup>17)</sup>, 造影剤腎症の予防効果が指摘されている N-acetylcysteine のCKD患者の心臓手術時への前投与は、48時間以上の人工呼吸や4日以上ICU滞在の減少効果は認められたが、AKIの発症と生命予後の改善は認めなかった<sup>18)</sup>など、治療法についてネガティブな前向き無作為比較対照試験(RCT)が報告された。一方、心血管手術時のドパミンのD1受容体アゴニスト Fenoldopam(日本では保健未収載)の使用は透析回避効果および生命予後の改善がメタ解析で示されている<sup>19)</sup>。

腎代替療法に関しては、持続浄化療法と間欠的浄化療法を比較したRCTを対象としたメタ解析では持続浄化療法の優位性は証明できなかったが、多くは各研究のデザインなどの限界(limitation)に起因し、結論不能とされた<sup>20)</sup>。さらに、連日血液透析と35 mL/kg/hrのHDF(強化療法)と週3回の血液透析と20 mL/kg/hrのHDF(通常療法)のRCTでも死亡率などのアウトカムに差がないとの結果が報告された<sup>21)</sup>。したがって、AKIではいつ、どのような血液浄化療法が望ましいのかの結論が出されていないのが現状と言える。一方、単層の尿細管細胞がラインに付着された透析装置の使用は通常の血液浄化療法に比較して生命予後を約50%減少させたという多施設、無作為化、比較対照、オープンラベル研究の結果も報告された<sup>22)</sup>。すなわち、AKIの血液浄化療法に関しては、開始、中止の基準、方法や強度に関しても明確な基準がない現状である。一方、尿細管細胞療法などAKIに特化した新たな血液浄化療法の開発、普及が期待される。

このようにAKIの治療は、血圧や体液量管理などの保存的治療を超える特異的薬物治療や腎代替療法の標準的治療法に関してはエビデンスとして確立したものは少なく、AKIの病因別にAKINの診断基準やバイオマーカーによる病期を標準化したRCTによる検討が必要である。

## おわりに

CKDとAKIは、病因論でなく病態論から捉えられた疾患(症候)群であり、近年の診断基準・診断法の確立によって診断が標準化された。CKDの頻度は日米とも一般住民

の10%以上の高頻度であることも解明され、末期腎不全、心血管イベントや死亡の危険因子・予知因子であることも判明した。また、CKDは現時点でも集学的強化療法により進行抑制のみならず寛解(尿所見や機能の改善)も可能であり、治療指針としてかかりつけ医向けの「CKD診療ガイド」と、主として腎臓専門医を対象とした「CKD診療ガイドライン」も公表されようとしている。また、わが国の実態では、健診・保健指導とかかりつけ医・腎臓専門医の地域医療連携のCKD対策での重要性が認知され、そのモデルの模索が行われている。以上の点で、2008年は大きな進歩と新たな展開が生まれた画期的な年であった。しかしながら、CKDの主たる病因である糖尿病性腎症、IgA腎症慢性腎炎、腎硬化症などの特異的治療法の改善の余地はいまだ大きい。また、AKIに至ってはエビデンスのある治療法が少ないのが現状である。その点では、各腎疾患の病因論に立ち返って、病態発症機序の解明と新たな病因特異的な治療法開発のためのトランスレーショナル研究にもう一度立ち返らなければ、目的であるCKDやAKIの克服は困難と考えられる。それに関連して、2008年は、榎野博史日本腎臓学会新理事長のイニシャティブによって、CKDあるいはAKIの病因である各腎疾患を登録して、前向き観察研究および介入研究の基礎とすることを目的とした腎臓病総合レジストリー(横山仁委員長)が日本腎臓学会の主要な事業として発足し、厚生労働省の「進行性腎障害に関する調査研究班」が松尾清一委員長によってレジストリーを利用する前向き研究を基軸として再編成された。その結果、CKDとAKIの原疾患別の病因・病態および予後規定因子の解明、さらには新たに開発された治療法の介入研究による検証が期待される。すなわち、2008年は、病態論的アプローチ(CKDとAKI)と病因論的アプローチの調和のとれた発展が可能な体制が整った年と後年に評価されることを期待している。

## 文 献

1. Matsuo S, Imai E, Horio M, et al; the collaborators for developing Japanese equation for estimating GFR. Revised equations for estimating glomerular filtration rate (GFR) from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* (in press)
2. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038-2047.
3. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 395-406.

4. Kottgen A, Selvin E, Stevens LA, et al. Serum cystatin C in the United States : the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANESIII). *Am J Kidney Dis* 2008 ; 51 : 385-394.
5. Menon V, Shlipak MG, Wang X, et al. Cystatin C as a risk factor for outcomes in chronic kidney disease. *Ann Int Med* 2007 ; 147 : 19-27.
6. Imai E, Matsuo S, Makino H, et al. Chronic Kidney Disease Japan Cohort (CKD-JAC) Study : Design and Methods. *Hypertens Res* 2008 ; 31 : 1101-1107.
7. Feldman HI, Appel LJ, Chertow GM, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study : Design and Methods. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 (7 Suppl 2) : S148-153.
8. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network : report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care (London, England)* 2007 ; 11 : R31.
9. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care (London, England)* 2008 ; 12 : R74.
10. Endre ZH, Westhuyzen J. Early detection of acute kidney injury : Emerging new biomarkers. *Nephrology* 2008 ; 13 : 91-98.
11. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Int Med* 2008 ; 148 : 810-819.
12. Han WK, Walker SS, Johnson A, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 863-869.
13. Brian Reeves W, Kwon O, Ramesh G. Netrin-1 and kidney injury. II. Netrin-1 is an early biomarker of acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008 ; 294 : F731-738.
14. Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN, et al. Anaritide in acute tubular necrosis : Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 828-834.
15. Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of furosemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ* 2006 ; 333(7565) : 420.
16. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, et al. Meta-analysis : low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Int Med* 2005 ; 142 : 510-524.
17. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 125-139.
18. Sisillo E, Ceriani R, Bortone F, et al. N-acetylcysteine for prevention of acute renal failure in patients with chronic renal insufficiency undergoing cardiac surgery : a prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 2008 ; 36 : 81-86.
19. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Marino G, et al. Feldopam reduces the need for renal replacement therapy and in-hospital death in cardiovascular surgery : a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008 ; 22 : 27-33.
20. Bagshow SM, Berthiaume LR, Delaney A, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute renal injury : a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008 ; 36 : 610-617.
21. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 7-20.
22. Tumlin J, Wall R, Williams W, et al. Efficacy and safety of renal tubule cell therapy for acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1034-1040.

# 慢性腎臓病の予防と治療



## 渡辺 毅

福島県立医科大学第3内科  
(腎・高血圧内科, 糖尿病・  
内分泌・代謝内科) 教授

わたなべ つよし

### 略歴

- ◎ 1974年：東京大学医学部 卒業
- ◎ 1977年：東京大学医学部第1内科 入局
- ◎ 1980年：京都大学医学部附属病院臨床検査部 医員
- ◎ 1982年：東京大学医学部第1内科 助手
- ◎ 1983年：アメリカミシガン州立大学 研究員
- ◎ 1992年：東京大学医学部第1内科 助教授
- ◎ 1997年：福島県立医科大学内科学第3講座 教授

## はじめに

日本は人口比率で見た透析患者数が最も多い国で、2007年末には27万5,000人(新規透析導入数は約3万5,000人)、2010年には30万人と予測される。さらに近年、アルブミン尿と腎機能低下は、世界的に死因第1位である心血管イベント発症に対して独立の古典的危険因子(糖尿尿, 高血圧, 脂質異常症, 喫煙)と同等以上の危険因子であり<sup>1-3)</sup>、少なくとも欧米ではその危険度は末期腎不全に対するよりも強いとの疫学的証拠(エビデンス)が提出されている。このような背景から、2002年にアルブミン尿などの腎疾患の徴候または腎機能低下が継続(3か月以上)する病態として慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)の概念と対策の必要性が提唱された[米国腎臓財団のガイドライン Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) とその国際版 Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)]。CKDは腎機能別に病期としてCKD ステージ1~5 (CKD1~5)

に分類された。血清クレアチニン(Cr)値に基づく日本人独自の推定糸球体濾過量(eGFR)推算法( $eGFR = 194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287}$ 。女性の場合、 $\times 0.739$ )<sup>4)</sup>を用いると、慢性維持透析患者を含めた日本のCKD患者数は、総数1,356万人(人口比で総数11.3%: CKD1が0.50%, CKD2が1.42%, CKD3が10.4%, CKD4が0.19%, CKD5が0.27%)と推測される<sup>5)</sup>。

以上から、CKDは日本でも頻度が10%以上と高く(common)、末期腎不全と心血管イベント・死亡の重要な要因として危険な病態である(harmful)であることは確かである。すなわち、CKDはハードアウトカムである末期腎不全、心血管イベントや死亡を集団的、社会的視点からの予防を目的とする病態論から疾患(症候)群をとらえた腎臓病学の新たな概念といえる。一方、CKDの個人レベルと地域・国家レベルの予防は原疾患別に行われる必要がある。また、CKDの治療としては、早期診断によって可能なかぎり早期に、原疾患に対する治療とCKDに共通した腎保護や



表1 わが国の透析導入原疾患別の患者数

原疾患	患者数	%	順位
糖尿病腎症	14,968	42.9	1
慢性糸球体腎炎	8,914	25.6	2
不明	3,454	9.9	3
腎硬化症	3,262	9.4	4
その他	903	2.6	5
多発性嚢胞腎	827	2.4	6
急速進行性糸球体腎炎	421	1.2	7
慢性腎盂腎炎	295	0.8	8
悪性高血圧	269	0.8	9
SLE腎炎	268	0.8	10
移植後再導入	224	0.6	11
アミロイド腎	168	0.5	12
腎・尿路腫瘍	158	0.5	13
その他分類不能の腎炎	149	0.4	14
骨髄腫	137	0.4	15
閉塞性尿路障害	128	0.4	16
痛風腎	113	0.3	17
腎・尿路結石	75	0.2	18
腎形成不全	51	0.1	19
妊娠腎/妊娠中毒症	44	0.1	20
先天性代謝異常による腎不全	30	0.1	21
腎・尿路結核	19	0.1	22
合計	34,877	100%	

〔日本透析医学会(編)：わが国の慢性透析療法の現況 (2006年12月31日現在)より改変して引用〕

慢性腎不全の病態改善を目的とする治療をCKDステージに応じて組み合わせることで、予防・治療が可能であること(treatable)も近年の臨床研究によって示されている。しかし、CKDは原疾患(病因)としては多種多様なほぼすべての慢性腎疾患を包含し(表1)、すべての原疾患について本稿で述べることは腎臓病学の教科書を書くに等しく、誌面の関係で不可能である。

本稿では、実質的にCKDの原疾患の80%以上を占め、予防・治療法がある程度確立されている生活習慣病(糖尿病, 高血圧, メタボリックシンドローム)と慢性糸球体腎炎に焦点を絞って、①原疾患(病因)の頻度, ②CKD予防のための生活習慣病対策, ③原疾患に応じたCKDの効率的早期発見法, ④CKDの原疾患別の治療, に焦点を絞

り、可能な限り疫学的証拠(エビデンス)に基づいて、一部私見も交えて概説してみたい。

## CKDの原疾患(病因)の頻度

2007年の新規透析導入患者(CKD5)の原疾患は、糖尿病腎症(43.0%)、慢性糸球体腎炎(26.3%)、良性腎硬化症(高血圧性腎症)(9.4%)、多発性嚢胞腎(2.3%)の順であり、原因不明(9.8%)を除く末期腎不全(CKD5)の原疾患の約60%程度を糖尿病と高血圧が占める。特に糖尿病の増加によるCKD(腎症)の増加が末期腎不全増加の最大の原因とされる。2007年の厚生労働省の調査では日本の糖尿病患者数は890万人(有病率7.4%)、糖尿病の可能性を否定できない人1,320万人を加えると2,210万人、40歳以上では1/3以上に何らかの糖代謝異常が存在する。2005年発表の東アジア10か国103施設の調査(MAP研究)<sup>6)</sup>では、糖尿病患者のうち微量アルブミン尿が39.8%、顕性蛋白尿が18.8%で、この結果を日本に当てはめると微量アルブミン尿290万人、顕性腎症140万人に該当する(CKDを合併する糖尿病患者総数は440万人以上)。次に、高血圧は日本では最も頻度の高い(人口の約40%)疾患で、末期腎不全の約10%を占める腎硬化症の病因とされ、日本人CKD患者の加齢やCKDによる腎機能低下速度(-0.36mL/min/1.73m<sup>2</sup>/年程度)を顕著に加速する<sup>7)</sup>。逆にCKDは高血圧の原因(腎性高血圧)となり、CKDと高血圧は密接な悪循環過程によって進行する。日本人の本態性高血圧患者の26.6%が微量アルブミン尿、3.8%が顕性蛋白尿と報告されている(J-TOPP研究)<sup>8)</sup>。

以上から、日本人の蛋白尿陽性者約500万人(約4%)のうち、高血圧患者で約150万人、糖尿病で約160万人となり、高血圧と糖尿病は重複が

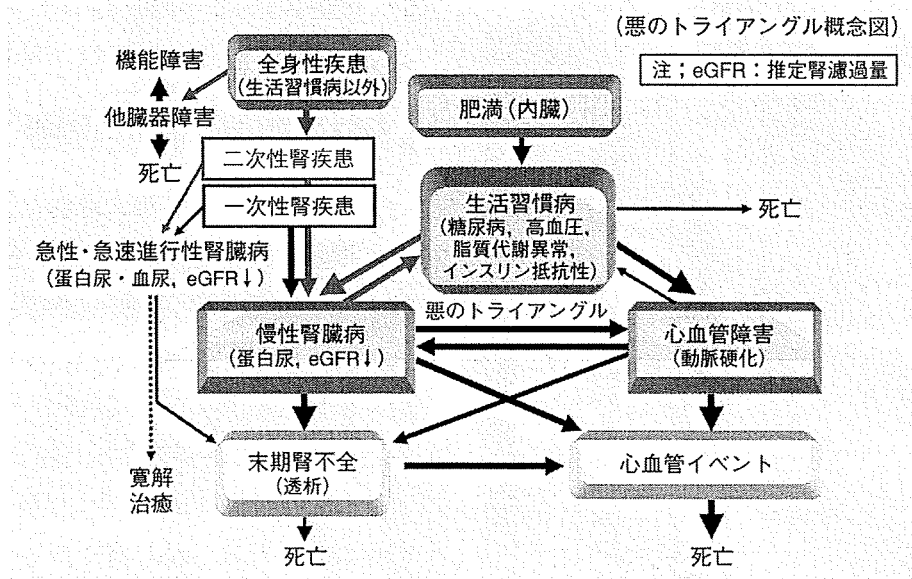


図1 腎疾患・生活習慣病・心血管疾患の連関

多いことを考慮しても両者でCKD1～4の半数程度を占めると推察される(図1)。ノルウェーのコホート(65,604人)での横断的観察では、糖尿病、高血圧または55歳以上のいずれかを満たす住民の健診によってCKDの95%を発見できると報告され、この予測を支持している<sup>9)</sup>。

また、肥満・メタボリックシンドロームは、それ自体が心血管疾患の危険因子であり、糖尿病、高血圧などの生活習慣病の基盤とされているが、日本の疫学研究でもCKDの病因または増悪因子であることも明らかとなってきた<sup>10～12)</sup>。一方、茨城県の一般住民レベル(健診)での10年間の追跡で、CKD1～2への進行には肥満は有意に相対危険度を上昇させるが、高血圧、糖尿病、強い血尿(2+以上)に比較して相対危険度は低いことが報告<sup>13)</sup>され、横断的調査によると、CKD3,4におけるメタボリックシンドロームの割合は男性で30%程度、女性では30%未満であることも事実である(茨城県入江ふじ子先生より personal communication)。

これらの事実は、肥満・メタボリックシンドローム(インスリン抵抗性)が糖尿病、高血圧とは独立した腎疾患の病因または増悪因子であることは確かであるが、日本におけるCKDの発症・進展には糖尿病と高血圧の寄与が大きく、糖尿病、高血圧患者の肥満度が欧米ほど高くない日本では、メタボリックシンドロームを伴わない高血圧や糖尿病の重要性も推察される。

その他の原疾患に関しては、日本の透析導入の原疾患で第2位は原発性腎疾患である慢性糸球体腎炎である。日本では慢性糸球体腎炎の半数以上はIgA腎症で、近年は実数でも若干低下傾向にあるが、欧米に比較して多く、CKD・末期腎不全の原疾患としていまだ重要である。その他の慢性糸球体腎炎(原発性腎疾患)では、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、慢性・間質性腎炎が頻度はそれほど多くはないものの臨床的に重要である。原発性腎疾患の多くは、発症の原因・機序は一部感染症との関連も示唆されているが不明点が多く、これらの疾患は予防よ

りも無症状なことが多い初期(CKD1~3)の段階での発見・早期介入に重点がある。また、第4位の多発性嚢胞腎は優性遺伝であり、予防・治療法は確立されておらず、今後の研究の進歩が必須である。

## CKD予防のための生活習慣病対策

日本社会での生活習慣の欧米化と高齢化によって、生活習慣病に起因するCKDはますます増加すると考えられる。生活習慣病によるCKDは他の原疾患と比べて予防可能である点からも重要で、CKDの発症予防は生活習慣病対策と一体と考えられる。CKD発症予防としては、糖尿病、高血圧、肥満・メタボリックシンドロームを有する成人、CKDの家族歴をもつ高リスク者を中心に、①肥満・メタボリックシンドローム対策、②食塩摂取制限、野菜・果物〔カリウム(K)/カルシウム(Ca)/植物繊維〕の積極摂取などの高血圧対策、および③禁煙が重要である。

### 1. 肥満・メタボリックシンドローム対策 (体重管理)

第二次世界大戦後の日本人の肥満度(BMI)は、全体としては増加傾向で、男性ではすべての年代で増加傾向にあり、女性では20~40歳台は減少傾向、50歳台以上は微増傾向である。日本における糖尿病有病率は平均BMIの増加に遅れて増加し、2007年には7.4%に達した。一般住民の肥満化と糖尿病の増加は世界的傾向であるが、糖尿病の増加率は日本人、中国人などのアジア人がむしろ高いにもかかわらず、BMI30以上の肥満の頻度は日本3.1%、中国2.9%と、米国30.5%、英国22.1%などに比較して頻度が低い(WHO資料より)。すなわち、アジア人は軽度の肥満でも糖尿病を発症する遺伝背景(インスリン分泌不全)が

強いと考えられる。一方、メタボリックシンドロームは動脈硬化危険因子が集積し、糖尿病や高血圧の発症基盤となる病態としてそれぞれWHO(1999年、スイス)、NCEP/ATP III(2001年、米国)にて独立に定義され、日本では2005年、日本内科学会を中心とした関連8学会の合同委員会で定義された。日本の診断基準では腹囲(内臓肥満)は必須であり、他の基準と比較して男女の基準が逆転している点(男性86cm以上、女性90cm以上)が特徴である。後に策定された国際糖尿病連合(IDF)の定義では、日本人以外のアジア人では「女性80cm以上」が採用されている。メタボリックシンドロームの頻度は、米国のNHNES III調査(1988~1994年)では全体として23.7%で男女差はほとんどない<sup>14)</sup>が、腹囲の基準が異なる日本では男性25.7%に比較して女性が10.0%と低い(厚生労働省資料より)。

日本人の総カロリー摂取量は戦後の平均2,000kcal程度から1960年代半ばに2,200kcalと若干増加したが、1975年以降はむしろ低下傾向にあり現在は1,900kcal程度となっている。したがって、日本人の肥満化の食事要因としては、1946年頃、蛋白質12.4%、炭水化物80.6%、脂肪摂取7.0%だった各栄養素のカロリー摂取に対する割合が蛋白質は微増、炭水化物は60%以下に激減、動物性脂肪(飽和脂肪酸)を中心に脂肪が25%を超えるまでに著増した栄養素の変化が原因とされる(図2)。また、穀物・野菜の摂取量低下から植物繊維の摂取不足との関連も予測されている。さらに生活の機械化、自動車の普及による身体活動の低下の要因も肥満化と相関している。したがって、対策としては、①適正なカロリー(基準体重に対して日頃の運動量によって25~35kcal、肥満があればさらに少なめ)、②動物性脂肪制限、植物

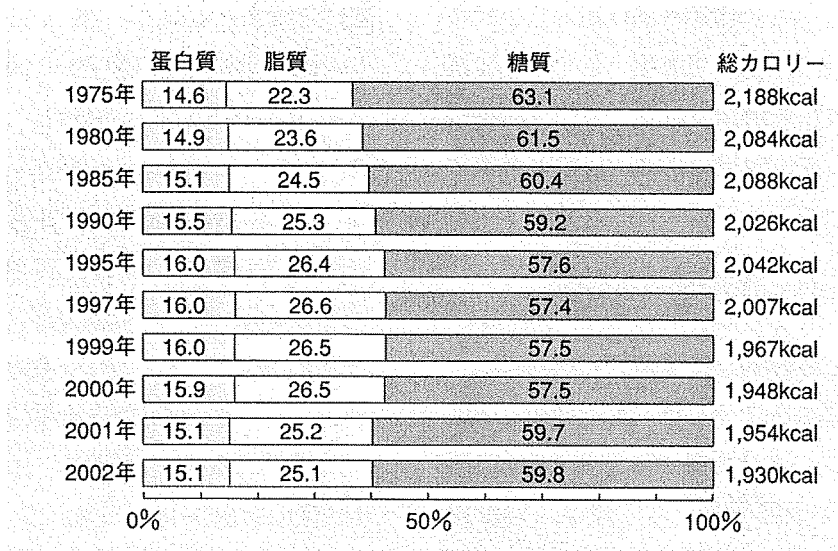


図2 エネルギーの栄養素別摂取構成比(年次推移)(厚生労働省の国民栄養調査より)

繊維の積極摂取(脂肪20~25%, 蛋白質15~20%, 炭水化物60%以上)と③朝昼夕3食の定期的摂取, 夜食の回避, 咀嚼回数を増やす(早食い防止)など食パターンの是正が原則である。また, 週3回以上, 1回30分以上の有酸素運動, 適量なアルコール摂取なども重要である。さらに高血圧があれば, 減塩(1日6g未満), 高コレステロール血症があれば動物性脂肪制限(コレステロール300mg/日未満)などを追加する。

### 2. 食塩摂取制限とK/Caの積極的摂取

日本人の食塩摂取量は, 1995年以降年々減少し, 2004年は平均で10.7g/日となった。しかし, 高血圧の有病率は約30%で顕著な減少傾向にはなく, 肥満・メタボリックシンドロームによる高血圧の増加によって相殺されていると予測される。しかし, 食塩摂取に対して昇圧しやすい遺伝背景(食塩感受性)は日本人には高頻度に見られ, 高血圧予防の観点からは現在でも摂取過剰で, 食塩摂取量は150mg/kg/日未満とし, 15歳以上では10g/日未満が望ましいとされている(第6次改

定日本人の栄養所要量)。日本高血圧学会によるガイドライン(JSH2009)では, 高血圧では食塩摂取量は6g/日未満とすべきとされる。一方, 日本人の20歳以上の平均Ca摂取量は520mg/日, K摂取量は2,372mg/日, Mg摂取量は258mg/日である(2004年国民健康・栄養調査)。高血圧予防の観点からはこの数値以上の摂取が推奨され, 15歳以上のK摂取は3,500mg/日(Naの1/3以上)とされている(第6次改定日本人の栄養所要量)。

### 3. 禁煙

喫煙は1型および2型糖尿病腎症で, 続いて他の原発性糸球体疾患患者でも腎機能低下の進行因子であると報告された<sup>15)</sup>。特に中年以降の高血圧を合併する男性でその傾向が強いとされる。禁煙が原則である。

### 原疾患に応じたCKDの効率的早期発見法

CKDの早期診断・早期介入が治療成果の要因である。実地診療において, 診断の契機は次の3つが想定されるので, 各々を概述する。

## 1. 生活習慣病患者の定期的観察による

### CKD 早期発見

糖尿病腎症の早期診断に関しては、アメリカ糖尿病学会 (ADA) と日本糖尿病学会のガイドラインにて尿中微量アルブミン定量による診断基準が示されている。ADA の基準 [Diabetes Care 27 (Suppl 1) : S79-S83, 2004] は、1 型で診断 5 年後から毎年、2 型では診断後毎年測定し、1 日 30mg, 30  $\mu$ g/mg $\cdot$ Cr, または 20  $\mu$ g/分以上である<sup>16)</sup>。また、夜間血圧測定でしか検出できない軽度な高血圧を含めると、高血圧が微量アルブミン尿に先行する場合があることも指摘され<sup>17)</sup>、受診ごとの血圧測定が勧められ、130/80mmHg が基準とされる。一方、最近の研究では、微量アルブミン尿の患者が必ずしも顕性蛋白尿に進行するわけではなく、約 1/3 は尿中アルブミンの正常化、また約 1/3 は微量アルブミン尿のまま持続する。さらに正常アルブミン尿の患者でもすでに腎機能が低下し、糖尿病腎症に特徴的な腎組織学的変化が少なからず (22%) 観察されるとも指摘された<sup>18)</sup>。したがって、糖尿病腎症の早期診断には微量アルブミン尿のみでなく、糖尿病患者の定期的な腎機能評価も必要である。臨床的な顕性腎症の診断は、顕性蛋白尿陽性、糖尿病罹病期間 (1 型 10 年、2 型 5 年以上)、糖尿病性網膜症の共存で行われるが、確定診断は腎組織診断によるので、疑診例で治療判断が必要な場合は腎生検を考慮する。

慢性に管理されている高血圧患者に関しては、良性腎硬化症の発症は常に念頭において年単位の経過観察が必要である。腎硬化症のような血管性疾患の場合、腎機能低下が進行しても検尿所見が顕著ではないことがあるので、腎機能の同時観察も必須となる。通常、良性腎硬化症の診断は、非糖尿病・非メタボリックシンドロームの高血圧患

者の経過観察中に、小～中等量の蛋白尿 (アルブミン尿は保険診療の対象外) と軽度の腎機能低下によって臨床的に診断する。良性腎硬化症と臨床診断されたアフリカ系米国人の腎生検所見では、ほぼ全員に腎内最小動脈硬化所見が認められたことから、このような臨床的診断の妥当性があると考えられる<sup>19)</sup>。

すなわち、中高年の生活習慣病患者のスクリーニングが CKD の早期発見のために最も効率的である。糖尿病や高血圧など生活習慣病の早期発見と治療とが連動して、かかりつけ医など非腎臓専門医による原疾患治療 (血糖管理、血圧管理) と定期的経過観察が重要である。

### 2. 健診による CKD のスクリーニング

検尿は血管性や間質性腎疾患の一部を除いた腎疾患の早期発見が可能な簡便な非侵襲的スクリーニング法である。特に慢性糸球体腎炎に代表される原発性腎疾患は、CKD3 の病期に至っても夜間尿など軽微な症状があるだけで自覚症状に欠けることが多いが、検尿による尿蛋白、尿潜血の定性反応が初期から陽性となることが通常である。慢性糸球体腎炎の 50% 以上を占める IgA 腎症の発見契機は 68.2% は健診による検尿異常であると報告された<sup>20)</sup>。したがって、欧米に比較して慢性糸球体腎炎による透析導入が 3 倍程度多い日本では、検尿による CKD スクリーニングは重要である。検尿の項目では、蛋白尿の程度と腎不全の進行には強い相関があることが多くの臨床研究で実証されている<sup>21, 22)</sup>。一方、血尿は尿路系悪性腫瘍のスクリーニングに重要であるが、腎不全の進行とは必ずしも相関しない。しかし、検尿のみで CKD のすべてをスクリーニングすることは不可能であり、良性腎硬化症などの血管疾患や慢性間質性腎炎などの尿細管・間質疾患を見逃す可能性

を示唆している。すなわち、CKDの早期発見のためには、定期健診における検尿と腎機能評価としてeGFRの両方が必要である。

### 3. 腎に関連する症状をもつ患者の診療連携

慢性腎疾患を想起させる自覚症状にてかかりつけ医、一般内科医を受診した場合、排尿異常〔頻尿、多尿、乏尿(無尿)〕、尿の異常(色調・混濁)、全身倦怠感、息切れ・呼吸困難、浮腫(脱水)、経過から二次性高血圧を想起させる高血圧、貧血などの症状があれば、腎疾患の存在を疑って、まず検尿とeGFRで腎疾患の有無を検索する。呼吸困難、浮腫など、肺浮腫、心不全が疑われる兆候があれば、胸部X線、心電図などを行い、緊急の透析治療の適応を判断する。その結果、CKD診療ガイドにおける専門医への紹介基準の蛋白尿0.5g/日、蛋白尿(+)と血尿(+)およびeGFR 50mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満を満たす場合は腎臓専門医へ紹介する。また、緊急透析が必要であれば救急搬送するなどの非腎臓専門医と腎臓専門医の診療連携を日頃から構築することが重要である。

## CKDの原疾患別の治療

### 1. IgA腎症のステロイド治療

腎疾患の発症機序、病態解明に基づく治療法が進歩し、CKDは早期診断によって、原疾患特異的な治療によって尿所見、腎機能、腎組織学的な寛解が可能となってきた。例えば、IgA腎症ではステロイド(パルス)療法(扁桃腺摘除併用)によって尿所見の消失(寛解)が期待され、腎機能低下を伴わない早期(血清Cr値0.8mg/dL以下)であれば約6割に達するが、腎機能低下時(血清Cr値1.9mg/dL以上)では2割以下であると報告された<sup>23)</sup>。また、筆者らの検討では、IgA腎症では副腎皮質ステロイドによって、ステロイド療法1

年後に尿蛋白量減少と同時に糸球体硬化の組織学的改善を認めた<sup>24)</sup>。したがって、IgA腎症では早期に腎生検による組織診断を行い、適応のある患者へのパルス療法を含むステロイド療法(扁桃腺摘除も併用)を実施することで、臨床的、組織学的寛解の可能性がある。

### 2. 糖尿病腎症の血糖管理

糖尿病腎症の発症・進展予防における血糖管理の重要性は、1型糖尿病でのDiabetes Control and Complications Trial (DCCT)、2型糖尿病でのわが国の熊本研究<sup>25)</sup>、UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)などの臨床研究で証明され、腎症の発症・進行抑制のための血糖管理は空腹時血糖120mg/dL、食後2時間血糖170mg/dL、HbA<sub>1c</sub> 6.5%未満とされている(糖尿病治療ガイド)。また、1型糖尿病の進行した腎症患者に対する膵臓移植による血糖パターンの正常化に伴い、10年後には糸球体の結節性病変が消失したとの報告もある<sup>26)</sup>。その後の追試による確認はないが、進行した糖尿病腎症の組織学的な寛解の可能性を示唆している。さらに1型(DCCT)<sup>27)</sup>と2型(UKPDS)<sup>28)</sup>糖尿病とともに、強化療法による厳格血糖コントロール群と通常コントロール群では、それぞれ長期追跡によって、試験終了後17年または10年の血糖コントロールは両群同じとなったにもかかわらず、細小血管障害と大血管障害、および大血管障害への強化療法の効果はそれぞれ持続していた。すなわち、早期の厳格な血糖管理による血管合併症予防の効果は長期間持続する(遺産効果)ことが示唆され、その重要性が再認識された。

### 3. 降圧治療

2型糖尿病の大規模介入研究UKPDSでは、収縮期血圧10mmHgの降圧は、HbA<sub>1c</sub> 0.9%の抑制よりも腎症を含む細小血管障害の発症を抑制

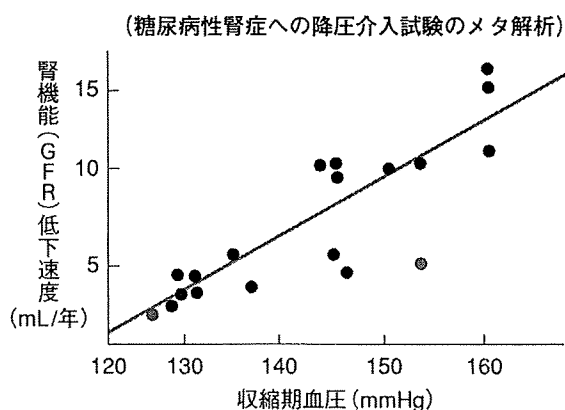


図3 糖尿病腎症に対する達成された収縮期血圧と腎機能低下速度の関係(文献32より改変して引用)

各点が1つの臨床研究の結果を示し、青は1型、赤が2型糖尿病による腎症への介入試験を表す。

(-37% vs -25%) したことから降圧の重要性が示されている<sup>29, 30)</sup>。一方、2型糖尿病に対する介入研究(UKPADS)において、強化療法による厳格な血圧コントロール群と通常コントロール群は、試験終了後10年の長期追跡によって、血圧コントロールは両群同じとなり、心筋梗塞、末梢血管障害に対する強化療法の降圧効果も消失した。すなわち、血糖と異なり、血圧は持続的に管理する必要性が示唆された<sup>31)</sup>。筆者らの糖尿病腎症患者への降圧介入臨床試験のメタ解析では、1型でも2型でも顕性糖尿病腎症において、少なくとも収縮期血圧125mmHgまでの降圧は腎機能(GFR)低下を抑制することが明らかである<sup>32)</sup>(図3)。腎硬化症を有するアフリカ系米国人を対象に、腎機能低下をエンドポイント(指標)にした降圧薬による介入研究でのCa拮抗薬群では平均血圧102~107mmHgの通常降圧群と比較して、92mmHg未満の降圧強化群において末期腎不全+死亡(51%減少)、末期腎不全(54%減少)が有意に低下した(AASK研究サブ解析)<sup>33)</sup>。さらに1,860人の非糖尿の腎機能低下を示す高血圧患者を対象にした無作

為比較試験(RCT)のメタ解析は、収縮期血圧130mmHg未満で末期腎不全や血清Cr値の2倍化が抑制された<sup>34)</sup>。蛋白尿が1g/日以上 of CKD患者では、125/75mmHg(平均血圧92mmHg)以下のより強い降圧においてより強い腎保護効果が示された<sup>35)</sup>。これらの多くのエビデンスを踏まえて、日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン2009年版(JSH2009)」では、糖尿病と慢性腎疾患を合併した高血圧患者は、血圧の程度によらず最も高リスク(リスク第三層)に層別化され、降圧目標は130/80mmHg未満、1g/日以上の蛋白尿を呈するCKD患者では125/75mmHg未満を降圧目標に、生活習慣改善と同時に薬物療法を開始すべきとされた。

降圧薬の種類については、CKDにおける降圧薬使用の目的は、①降圧目標の達成、②レニン-アンジオテンシン系(RAS)の抑制、③尿中アルブミン・尿蛋白排泄量の減少であり、これらの要求を満たすことが疫学的に証明されているRAS阻害薬(ACE阻害薬:ACE-I、アンジオテンシン受容体拮抗薬:ARB)が第一選択薬とされる。1型、2型糖尿病腎症の臨床研究において、各病期におけるRAS抑制薬の降圧作用とは独立の蛋白尿減少作用および腎機能低下抑制作用と心血管イベントの抑制効果も多くの臨床研究で証明されている。アルブミン尿は腎保護と心血管イベント抑制の指標で、糖尿病腎症の場合は30mg/g・Cr未満が基準である。降圧目標が達成されない場合は、長時間作用型Ca拮抗薬、利尿薬の併用が推奨されている。最終的に降圧目標と尿蛋白・尿アルブミン量の目標達成に至る治療計画がJSH2009に示されている(図4)。

十分な降圧とRAS抑制の普及により、慢性進行性と考えられていた糖尿病腎症が、1型、2型

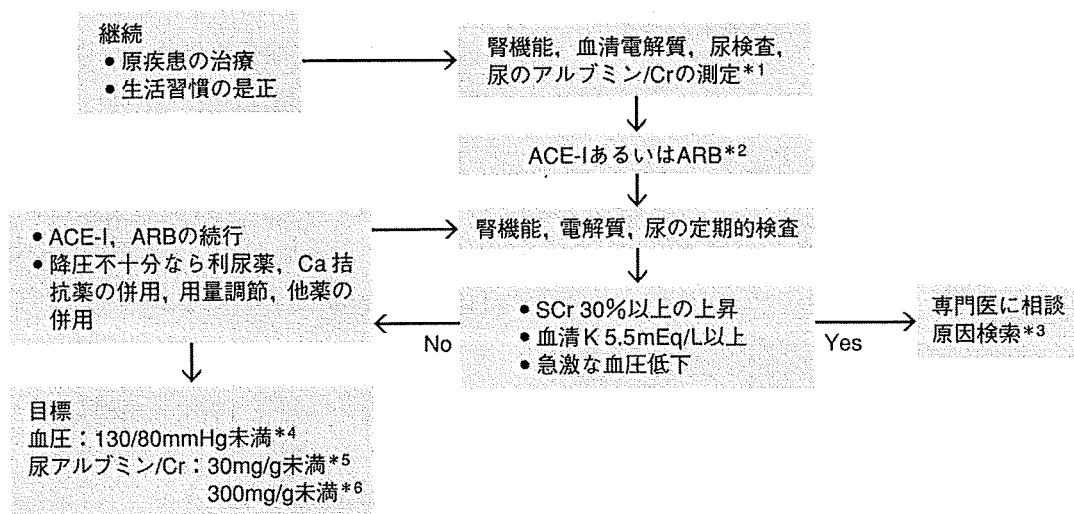


図4 慢性腎臓病 (CKD) を合併する高血圧の治療計画 (JSH2009 より引用)

- \*1 尿アルブミンの測定は保険診療上、「糖尿病腎症疑い」でのみ認可されている。それ以外では尿蛋白を測定する。
- \*2 血清クレアチニン値 (SCr) 2.0mg/dL 以上では少量より投与開始
- \*3 原因：腎動脈狭窄、NSAID、心不全、脱水、尿路異常など
- \*4 尿蛋白 1g/日では血圧 125/75mmHg 未満
- \*5 糖尿病腎症
- \*6 糸球体腎炎

を問わず、微量アルブミン期 (2期) からは約 50%、顕性蛋白尿期 (3期) からも 20~30% が寛解 (remission) や退縮 (regression) することが多く報告されてきた<sup>36)</sup>。このような腎保護と同時に、ARB 投与による 6 か月後の蛋白尿減少率と相関して心血管イベントも減少したと報告<sup>37)</sup>された。また、中国の 3,773 人の 2 型糖尿病患者の観察 (平均 35.8 月) で、7 年間の累積死亡率は正常アルブミン尿 7.1%、微量アルブミン尿 10.8%、顕性蛋白尿 21.7% であるが、ACE-I の使用者は全体で相対危険度 0.41 (95% CI, 0.29~0.58) で、相対危険度の低下は正常アルブミン尿 0.76 (0.31~1.87)、微量アルブミン尿 0.32 (0.16~0.65)、顕性蛋白尿 0.20 (0.13~0.33) であったことは、アルブミン尿の程度が高いほど RAS 抑制薬は効果が顕著であることを示唆する<sup>38)</sup>。

一方、黒人の腎硬化症を対象とした AASK 試験

においては、蛋白尿の程度が腎機能低下の独立した危険因子であり、ACE-I (ラミプリル) は Ca 拮抗薬や  $\beta$  遮断薬に比較して、有意に蛋白尿を減少させ、腎機能の低下が抑制されたが、顕性蛋白尿が陰性の患者での ACE-I の優位性は証明されなかった<sup>39)</sup>。また、CKD 患者における RAS 抑制薬の腎機能低下抑制 (腎保護) における優位性を検定したメタ解析の結果は、降圧が達成された場合にのみ RAS 抑制薬の優位性が示され、腎硬化症を含む CKD の腎保護には降圧目標の達成が一義的に重要であると考えられる<sup>40)</sup>。一方、高リスク高血圧患者を対象とした LIFE 試験において、RAS 阻害薬は蛋白尿・アルブミン尿の減少と心血管イベントの予防については Ca 拮抗薬や  $\beta$  遮断薬に比較して優位であることが証明されている<sup>41)</sup>。しかし、高リスク高血圧患者を対象とした大規模な RCT である ALLHAT 試験では、利尿薬、ACE-I、



CKD治療法	CKD0	CKD1	CKD2	CKD3	CKD4	CKD5
1. 原疾患治療	血糖管理・IgA腎症の扁桃・パルス療法など					
2. 血圧管理	随時血圧130/80mmHg未満	蛋白尿1g/日以上；血圧125/75mmHg未満				
3. RAS抑制薬	[閉鎖]					
4. 蛋白制限食	[閉鎖]		蛋白1.0~1.2g/kg	0.8~1.0g/kg	0.6~0.8g/kg	1.0~1.2g/kg
5. 禁煙・節酒	[閉鎖]					
6. 貧血の改善	[閉鎖]				Hb 11~12g/dL	
7. Ca/P管理	[閉鎖]			JSDTガイドライン		
8. 活性炭	[閉鎖]					
9. statin使用	LDL-C 120mg/dL未満	中性脂肪 150mg/dL未満	HDL-C 40mg/dL以上	nonHDL-C 130mg/dL未満		

図5 慢性腎臓病(CKD)対策の集学的強化治療(概念図)

各カラムのclosedの部分以外の治療は適宜適応を判断する。カラムの中の数値は現存の各ガイドラインにおける目標値を示す。

Ca拮抗薬は基礎の腎機能にかかわらず、腎機能低下抑制および心血管イベント予防の効果は同等であった<sup>42)</sup>。また、RAS阻害薬では高血圧やCKD患者に高頻度に合併するインスリン抵抗性の改善や糖尿病の新規発症の抑制も証明されている。すなわち、高血圧性腎硬化症に関しては、RAS抑制薬の降圧とは独立した腎保護効果は蛋白尿陽性の場合にのみ証明され、心血管イベントの発症予防の確証はないが、糖尿病の新規発症は抑制する。これらの総合的判断から、腎硬化症を含むCKDに対してはRAS抑制薬が第一選択とされている。

#### 4. 糖尿病腎症の集学的強化療法

英国での2型糖尿病4,585人の前向き観察研究(UKPDS35)では、すべての糖尿病合併症はHbA<sub>1c</sub>が正常化する(6.0%未満)まで直線的に低下し、HbA<sub>1c</sub>の1%の低下で腎症を含む細小血管障害は37%(33% to 41%,  $p < 0.0001$ )危険度が減少す

るが、心筋梗塞は14%(8% to 21%,  $p < 0.0001$ )しか減少しない<sup>43)</sup>。すなわち、2型糖尿病の大血管障害は血糖管理のみでは完全には抑制されず、多くの患者で基礎病態としてインスリン抵抗性が存在し、高血圧、高脂血症などの古典的な危険因子の合併が多く、これらの病態に対する治療も必要であることを示唆する。糖尿病患者に従来からの血糖・血圧・RAS抑制薬の使用に加えて、厳格な生活改善による体重管理やスタチンを中心とする薬物療法によって血清脂質管理を強力実行して、さらにアスピリンも併用するという集学的強化治療(multi-factorial intensive therapy)を医師、管理栄養士、看護婦、心理療法士の連携によるチーム医療として実践(平均7.8年)することにより、強化療法群で腎症などの細小血管障害と同時に大血管障害の抑制がより高いことがSteno-2研究で証明され<sup>44)</sup>、その後の経過観察(平均5.5年)でも

血糖、血圧は強化療法群、通常療法群で同程度になったにもかかわらず、心血管死(ハザード比, 0.43; 95% CI, 0.19 to 0.94;  $p=0.04$ ), 心血管イベント(0.41; 95% CI, 0.25 to 0.67;  $p<0.001$ )および末期腎不全への進行, 網膜光凝固療法の必要性も有意の低下が継続していたと最近報告された<sup>45)</sup>。すなわち, 高リスクの2型糖尿病患者への生活習慣改善と薬物を併用した厳格な治療目標を設定した集約的強化療法の心血管イベント抑制や生命予後に対する効果は長期間持続することが示唆され, 集約的強化療法が今後の治療の基本と考えられる(図5)。

## おわりに

CKDは日本でも頻度が10%以上と高く(common), 末期腎不全と心血管イベント・死亡の主要な要因として危険な病態(harmful)であり, その対策は現在の日本の重要課題の1つである。CKDの原疾患は多様であるが, 日本社会の西欧化による肥満傾向を基盤とした生活習慣病が主たる予防可能な病因である。したがって, CKDの予防は生活習慣病対策と一環となったものであるべきである。

CKDの治療には検尿と血清Cr測定に基づくeGFRによる早期発見による早期介入が重要である。治療法は原疾患に対する治療と共通の腎保護・腎不全病態の改善を目的とした治療, そして動脈硬化危険因子に対する治療を組み合わせた集約的強化療法が基本となる。このような治療の進歩により, CKDは進行抑制のみならず, 寛解も可能となったが, さらなる治療法の開発のための基礎・臨床研究が望まれる。特に優性遺伝疾患である多発性嚢胞腎や他の原疾患治療のさらなる進歩など医学的研究の成果が期待される。

## 文献

- 1) 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* 69: 1264-1271, 2006
- 2) Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, et al: Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population; The Hisayama Study. *Kidney Int* 68: 228-236, 2005
- 3) Ogihara T, Nakao K, Fukui T, et al: Effects of candesartan compared to amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks; Candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. *Hypertension* 51: 393-398, 2008
- 4) Matsuo S, Imai E, Horio M, et al: The collaborators for developing Japanese equation for estimating GFR; Revised equations for estimating glomerular filtration rate (GFR) from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* (in press)
- 5) Imai E, Horio M, Watanabe T, et al: Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in Japanese general population. *Clin Exp Nephrol* (in press 2009)
- 6) Wu AY, Kong NC, de Leon FA, et al: An alarmingly high prevalence of diabetic nephropathy in Asian type 2 diabetic patients; The MicroAlbuminuria Prevalence (MAP) Study. *Diabetologia* 48: 17-26, 2005
- 7) Imai E, Horio M, Yamagata K, et al: Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population; A longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res* 31: 433-441, 2008
- 8) Munakata M, Nunokawa T, Yoshinaga K, et al: Brachial-ankle pulse wave velocity is an independent risk factor for microalbuminuria in patients with essential hypertension; A Japanese trial on the prognostic implication of pulse wave velocity (J-TOPP). *Hypertens Res* 29: 515-521, 2006
- 9) Hallan SI, Dahl K, Oien CM, et al: Screening strategies for chronic kidney disease in the general population; Follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 333: 1047, 2006
- 10) Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, et al: Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population; The Hisayama Study. *Am J Kidney Dis* 48: 383-391, 2006
- 11) Tozawa M, Iseki C, Tokashiki K, et al: Metabolic syndrome and risk of developing chronic kidney disease in Japanese adults. *Hypertens Res* 30: 937-943, 2007
- 12) Kawamoto R, Kohara K, Tabara Y, et al: An association between metabolic syndrome and the estimated glomerular filtration rate. *Intern Med* 47: 1399-1406, 2008
- 13) 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
- 14) Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al: The metabolic syndrome; Prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Int Med* 163: 427-436, 2003
- 15) Righetti M, Sessa A: Cigarette smoking and kidney involvement. *J Nephrol* 14: 3-6, 2001
- 16) Hallan SI, Dahl K, Oien CM, et al: Screening strategies for chronic kidney disease in the general population; Follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 333: 1047, 2006

- 17) Lurbe E, Redon J, Kesani A, et al : Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 347 : 797-805, 2002
- 18) Caramori ML, Fioretto P, Mauer M : Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients ; An indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes* 52 : 1036-1040, 2003
- 19) Fogo A, Breyer JA, Smith MC, et al : Accuracy of the diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African Americans ; A report from the African American Study of Kidney Disease (AASK) Trial—AASK Pilot Study Investigators. *Kidney Int* 51 : 244-252, 1997
- 20) Koyama A, Igarashi M, Kobayashi M : Natural history and risk factors for immunoglobulin A nephropathy in Japan ; Research Group on Progressive Renal Diseases. *Am J Kidney Dis* 29 : 526-532, 1997
- 21) Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, et al : Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 63 : 1468-1474, 2003
- 22) Eiro M, Katoh T, Kuriki M, et al : The product of the duration and amount of proteinuria (proteinuria index) is a possible marker for glomerular and tubulointestinal damage in IgA nephropathy. *Nephron* 90 : 432-441, 2002
- 23) Hotta O, Miyazaki M, Furuta T, et al : Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 38 : 736-743, 2001
- 24) Kuriki M, Asahi K, Asano K, et al : Steroid therapy reduces mesangial matrix accumulation in advanced IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 18 : 1311-1315, 2003
- 25) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al : Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus ; A randomized 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28 : 103-117, 1995
- 26) Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, et al : Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 339 : 69-75, 1998
- 27) Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al : Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group ; Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353 : 2643-2653, 2005
- 28) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al : 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359 : 1577-1589, 2008
- 29) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352 : 854-865, 1998
- 30) UK Prospective Diabetes Study Group : Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes ; UKPDS 38. *BMJ* 317 : 703-713, 1998
- 31) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al : Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359 : 1565-1576, 2008
- 32) Baba T, Neugebauer S, Watanabe T : Diabetic nephropathy ; Current understanding in the link between hypertension and diabetic nephropathy and up-to-date pharmacological management of nephropathy in diabetic patients. *Drugs* 54 : 1197-1234, 1997
- 33) Contreras G, Greene T, Agodoa LY, et al : African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group Investigators ; Blood pressure control, drug therapy, and kidney disease. *Hypertension* 46 : 44-50, 2005
- 34) Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al : AIPRD Study Group ; Progression of chronic kidney disease ; The role of blood pressure, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibitor—A meta-analysis. *Ann Int Med* 139 : 244-252, 2003
- 35) Lively AS, Greene T, Beck GJ, et al : Modification of Diet in Renal Disease Study Group ; Dietary protein restriction and progression of chronic renal disease—What have all of the results of the MDRD study shown? *J Am Soc Nephrol* 10 : 2426-2439, 1999
- 36) Araki S, Haneda M, Sugimoto T, et al : Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 54 : 2983-2987, 2005
- 37) de Zeeu W, Remuzzi G, Parving HH, et al : Albuminuria ; A therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 110 : 921-927, 2004
- 38) So WY, Ozaki R, Chan NN, et al : Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on survival in 3,773 Chinese type 2 diabetic patients. *Hypertension* 44 : 294-299, 2004
- 39) Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al : African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group ; Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis—A randomized controlled trial. *JAMA* 285 : 2719-2728, 2001
- 40) Casas JP, Chua W, et al : Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes ; Systematic review and meta-analysis. *Lancet* 366 : 2026-2033, 2005
- 41) Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al : Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? ; The LIFE study. *Diabetes Care* 29 : 595-600, 2006
- 42) Rahman M, Pressel S, Davis BR, et al : ALLHAT Collaborative Research Group ; Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 144 : 172-180, 2006
- 43) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al : Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) ; Prospective observational study. *BMJ* 321 : 394-395, 2000
- 44) Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al : Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348 : 383-393, 2003
- 45) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al : Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358 : 580-591, 2008

# 健診で発見されず薬剤で腎機能が増悪した高齢者のCKD

福島県立医科大学腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科  
\*教授

はやし よしみつ  
林 義満  
わたなべ つよし  
\*渡辺 毅

- 高齢者や女性は筋肉量が少なく、血清クレアチニン (SCr) で腎機能を評価することは困難なため、eGFR で評価することがCKDの早期発見に重要である。
- 高齢者のeGFRや循環血漿量の低下例では、腎機能に応じた薬剤投与量・投与方法の変更と投与後の腎機能経過観察が必要である。
- CKD患者の降圧目標は、130/80mmHg (蛋白尿1g/日以上の場合、125/75mmHg) 未満である。
- CKDは心血管イベントの危険因子であり、冠動脈危険因子の管理が必要である。

## ケースから診る CKD診療法

vol. 7

### 症例

〔78歳、女性〕

主訴…食欲不振、全身倦怠感、多尿。

現病歴…近医で10数年前から高血圧の治療を受けていた。Ca拮抗薬 (アムロジピン5mg/日) を服用し、診察室 (随時) 血圧は140/70mmHg程度で推移していた。健診は毎年受診しており、一昨年、昨年と血液検査および尿検査の異常は指摘されなかった (一昨年の血清クレアチニン値 (SCr) は0.9mg/dl)。

近医整形外科で、昨年から変形性膝関節症の疼痛に対して消炎鎮痛薬 (ロキソプロフェン180mg/日/分3)、数カ月前から骨粗鬆症にビタミンD製剤 (アルファカルシドール1μg/日/分1) が処方されていた。

2〜3週間前から、夜間に数回トイレに起きるようになり、食欲不振、全身倦怠感が出現したため当院を受診した。

家族歴…父が高血圧、脳卒中で

死亡。  
生活歴…喫煙、飲酒癖ないが、高塩食を好む。

身体所見…身長145cm、体重40kg、血圧134/62mmHg、脈拍98/分。舌の乾燥を認め、皮膚ツルゴールの低下を認めた。胸腹部に特記すべき異常所見なし。下腿の圧痕浮腫は認めない。

検査所見…WBC 8100/μl、RBC 380×10<sup>4</sup>/μl、Hb 13.5g/dl、Ht 36%、PLT 29×10<sup>4</sup>/μl、TP 6.1g/dl、Alb 3.0g/dl、BUN 40mg/dl、Cr 1.7mg/dl、UA 8.5mg/dl、Na 136mEq/l、K 5.0mEq/l、Cl 100mEq/l、Ca 10.2mg/dl、P 5.4mg/dl、TC 192mg/dl、HDL-C 38mg/dl、TG 182mg/dl、PG 98mg/dl、HDLc 4.9%、CRP 0.4mg/dl、尿蛋白 (±)、尿潜血 (―)、尿沈渣 RBC 0〜1/HPF、円柱 (―)。

腹部超音波検査…両腎の委縮を認めるが、腎実質内石灰化や水腎症は認めず。