

内科

臨床雑誌

INTERNAL
MEDICINE

2

Vol.107 No.2
2011 FEB.

特集

慢性腎臓病

—CKDの新たなパラダイムを求めて—

Special Article

CKDの本邦における現況と将来への展望

斎藤大輔 榎野博史

CKDの病態とその管理の実際

林 晃一

座 談 会

CKDの評価, 管理の仕方, 治療の仕方

脇野 修 柴垣有吾 竹中恒夫 岡田知也

■診療 controversy—medical decision makingのために

超急性期ラクナ梗塞に対するtPAの使用

積極的立場から 豊田一則

慎重な立場から 宮元伸和

■診断力をみかくイメージトレーニング

イレウスが主病態となって死亡した全身性硬化症の2例

萩原清文

■目でみる症例

染色体異常を伴う急性骨髄性白血病

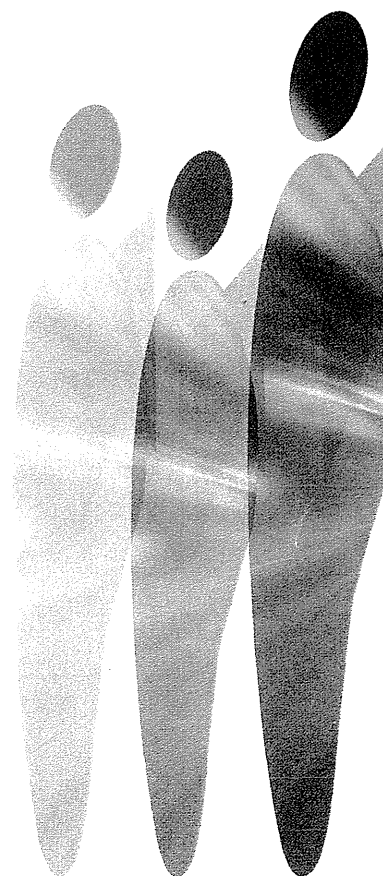
高田 覚

■臨床ノート: 症例から学ぶピットフォール

“かぜ”はもちろん, “引きこもり”も

肺炎や慢性閉塞性肺疾患(COPD)の兆候!

須藤英一



<Editorial>

CKD——全身疾患としての位置付け

脇野 修*

要 旨

- 慢性腎臓病(CKD)の概念の予防医学的な見地での意義は果たされつつある。しかしその一方で、CKDの新たな病態の解明もCKDの重要な意義である。CKDを全身の代謝異常と捉えるといった新たなパラダイムの確立が必要ではないか。
- 酸塩基代謝異常の是正、ビタミンD代謝異常への早期介入が注目されている。その他脂質代謝異常、インスリン抵抗性、甲状腺機能異常など新たなリスクファクター、代謝異常も重要である。
- ガイドラインを遵守した治療により、透析早期導入も晚期導入も予後に差はないことがIDEAL studyで示され、CKDのステージ3~5での治療介入の重要さが指摘される。この時期の集学的な治療介入が今後患者のQOLや透析人口の抑制につながってくると思われる。

はじめに○

慢性腎臓病(CKD)の概念が提唱されてから10年が経っており、一般臨床家、医学生にもその概念は広まっている。CKDとは推算糸球体濾過量(eGFR)が低下しているか、尿蛋白をはじめとする腎臓の障害が3ヵ月以上持続する状態であり、腎不全のみならず、心血管事故のリスクであるがゆえに注目されている。CKDはこれまでの腎不全医療を腎不全(chronic renal failure)という形でなく腎臓病(chronic kidney disease)という形で示すことにより、早期からの治療介入を喚起することになり、その社会的なインパクトは大きいものとなった。それはちょうど肥満を糖尿病と心血管事

故のリスクとして、早期介入の必要性を訴えたメタボリックシンドロームと非常によく似た側面を有している。CKDの概念は予防医学的な見地のみにその効用が注目されているが、ここでその他の意義について考え直してみたい。

全身性の代謝異常としてのCKD○

CKDの考えでは、eGFRの低下、腎機能障害が早期より全身の恒常性に影響を及ぼしていることを示している。維持透析患者の病態の解明で明らかのように、CKD患者はさまざまな代謝異常を併発している。骨カルシウム代謝異常、電解質異常、酸塩基平衡異常といったものから、糖代謝異常、脂質代謝異常、甲状腺ホルモン異常、性腺ホルモン異常も認められる。そして重要なことはこれら

* S. Wakino(講師)：慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科。

Table 1. 薬剤処方割合 (420 名の患者)

薬 剤	症例数 (%)
降圧薬	93.1
RAS 阻害薬	67.1
利尿薬	80.0
Ca 拮抗薬	64.8
中枢性交感神経遮断薬	54.5
β 遮断薬	42.4
エリスロポエチン刺激薬	67.4
鉄補給薬	48.3
カルシウム塩	53.6
リン吸着薬 (Ca > 1 g/day)	38.1
ビタミン D 誘導体	0.4
活性型ビタミン D (alfacalcidol, calcitriol)	21.2
重曹補充	15.5
HMG-CoA 還元酵素阻害薬	36.2
フィブラート	6.9

[文献 2) より引用]

がきわめて早期より発症していることである。Moranne らはこれを CKD-related metabolic complications と称し、その発症時期と eGFR との関連を 1,038 名のステージ 2 以上の CKD 患者において検討している¹⁾。その結果 90% の患者が各合併症を罹患する。eGFR 値は副甲状腺機能亢進症 (iPTH > 60 pg/ml) が 50 ml/min/1.73 m²、貧血 (Hb < 11.0 g/dl) が 44 ml/min/1.73 m²、アシドーシス (HCO₃⁻ < 22 mmol/l) が 40 ml/min/1.73 m²、高カリウム血症 (K > 5 mmol/l) は 39 ml/min/1.73 m²、高リン血症 (P > 4.3 mg/dl) は 37 ml/min/1.73 m² であった。すなわち、おおまかにいえば血清クレアチニン値にして 2~3 mg/dl 程度でこのような異常が認められることが臨床上明らかとなった。CKD 患者は CKD ステージ 3 の後半からステージ 5 までの長いあいだこのような代謝異常にさらされている。それにもかかわらず、われわれがこれらの異常に対応するのはステージ 5 になってからのことが多いと思われる。その間、人体はさまざまな緩衝機構 (副甲状腺機能亢進症、高インスリン血症)、フィードバック機構を駆使してこの状況に適応しているが、その代償が CKD 自体の進行や低栄養などの悪影響を及ぼしている可能性

がある。CKD により早期からの介入が叫ばれる本当の意義は、CKD が全身性の代謝異常であると捉え直すところにもあるのではないかと思う。

高度 CKD に対する治療介入○

それでは、CKD の治療に対する治療介入は十分であろうか。フランスでの AVENIR study (AVantage de la Néphroprotection dans l'Insuffisance Rénale) では透析導入され、透析導入前に 1 ヶ月以上は腎臓内科で治療された 420 名の CKD 患者に関し、腎臓内科紹介から透析導入までのあいだの治療の検証がなされた²⁾。その結果 93.1% が高血圧の治療を受けていたが、レニン-アンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬は 67.1%、貧血治療で ESA 製剤は 67.4% である一方、重曹補充治療は 15.5%、スタチンは 36.2% であった (Table 1)。すなわち、十分な治療を受けずに透析導入となっている患者が多いことがわかる。さらに本年になり透析療法に関し注目すべき研究結果が報告された。すなわち IDEAL study では、eGFR = 10 ml/min/1.73 m² で透析導入しても、eGFR = 15 ml/min/1.73 m² で導入しても全死亡率で評価して有意な差が認められなかったということである³⁾。ここで重要な

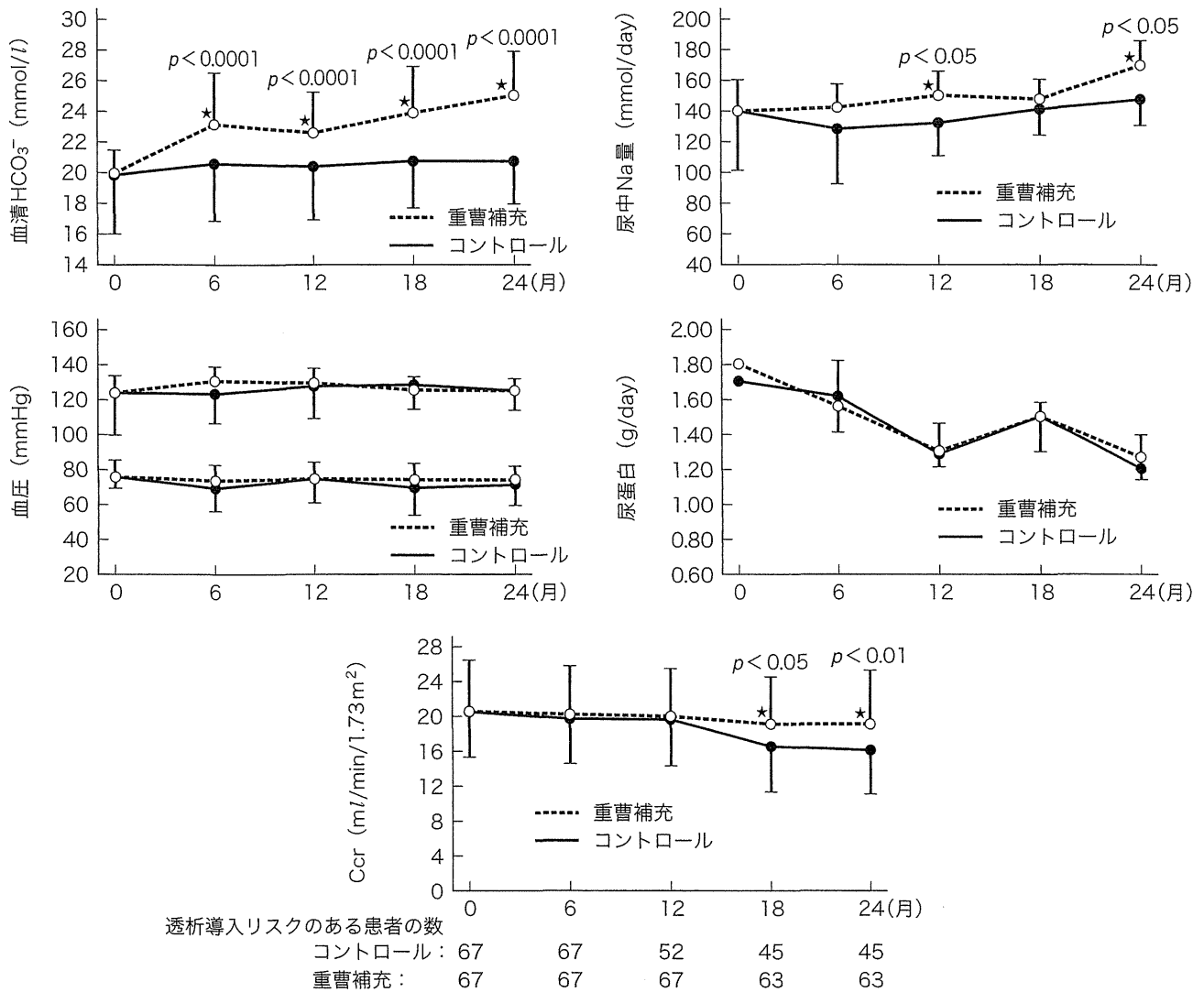


Fig. 1. 重曹補充の意義

[文献 4) より引用, 改変]

はこれらの患者が従来のガイドラインに厳密に則して治療されたことで、厳格な治療をすれば透析開始を遅らせても予後は変わらないということである。この二つの事実は保存期といわれた時期、すなわちステージ 4 やステージ 5 の治療を充実させることの意義を伝えていると思われる。すなわち透析を早期に導入してもしなくても予後が変わらないのであれば、pre-dialysis の時期は延びる可能性が出てきており、その期間で心血管事故を起こさないこと、消耗状態をいかに少なくするかが腎臓内科医の使命になるのではないかと考えられる。その治療介入は CKD を全身性の代謝異常

であるから多面的な異常に多角的に根気強く対処する忍耐力を有するものである。透析すればそれらは一気に改善するので透析療法に頼ってしまいがちであるが、患者の QOL, 医療コストの高騰を考えればこれを耐えることが重要であると思われる。腎臓内科医は同時に透析医でもあるが、CKD の概念とはまさに前者の側面をフルに活用する場面である。これは今後 CKD の認知度が高まるにつれて重要視されるであろう。

新たなリスクファクターの解明

CKD という新たな概念は、さらに CKD 自体の

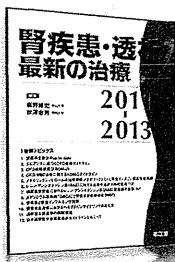
病態の解明についての検証の重要性についても訴えている。これまでレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の抑制、血圧のコントロール、貧血の改善などがCKD進行のリスクとして研究が盛んに行われていた。しかし、それらだけでは十分ではなく、その他の腎不全進行、予後改善の因子が模索されている。その例がアシドーシスの改善とビタミンDの補充であろう。de Brito-Ashurstらは134名のステージ4のCKD患者で血清重炭酸イオンが16~20 mmol/lの患者に対し、ランダムに経口重曹を投与して腎機能の推移を検討した⁴⁾。重曹投与群では血清重炭酸イオンが23 mmol/lを超えるようにし、平均1.8 g/day投与された。その結果、Ccrの低下が重曹投与群で有意に低く、透析なしの時期が重曹投与群で有意に長いことがわかった(Fig. 1)。ビタミンDの補充についても現在検討されている。最近のメタアナリシスでは補充によりCa代謝関連の生化学的なパラメータは改善するも死亡率、栄養状態や腎機能については今後の検討課題とされている⁵⁾。このような新たなリスクファクター同定が今後重要になる。甲状腺機能異常、インスリン抵抗性、脂質代謝異常、肥満なども重要な要素である。そしてリスクの同定に関して重要なのはエンドポイン

トの設定である。腎機能、心血管事故のみならず、低アルブミン血症に代表される低栄養の改善、感染症罹患率などもアウトカムとして重視されるであろう。

本特集ではCKDの新たなパラダイムというテーマで日本を代表する臨床家の先生方やその研究に従事する最先端の方々に原稿をお願いした。筆者自身を含め多くの臨床の先生方の勉強に役立つ内容を解説していただいた。これからのCKD臨床、研究のきっかけになればと願っている。

文 献○

- 1) Moranne O et al: Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol* **20**: 164, 2009
- 2) Thilly N et al: Chronic kidney disease: appropriateness of therapeutic management and associated factors in the AVENIR study. *J Eval Clin Pract* **15**: 121, 2009
- 3) Cooper BA et al: A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* **363**: 609, 2010
- 4) de Brito-Ashurst I et al: Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* **20**: 2075, 2009
- 5) Kandula P et al: Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010, in press



■年々進歩する腎疾患・透析領域の治療指針と最新情報を簡潔にまとめた最新版

腎疾患・透析最新の治療 2011-2013

編集 榎野博史/秋澤忠男

■B5判・414頁 2011.2. ISBN978-4-524-26383-7

定価 **8,925** 円 (本体 8,500 円+税 5%)

internal medicine

《トピックス》

腎不全に伴うインスリン抵抗性

水口 齊 脇野 修 伊藤 裕*

要 旨

- 慢性腎臓病では、非常に早期の段階からインスリン抵抗性が存在する。
- 腎不全に伴うインスリン抵抗性の原因としては、尿毒症物質、慢性炎症、酸化ストレス、vitamin D 欠乏、代謝性アシドーシス、貧血、アルドステロンなどが想定される。
- NHANES III 研究にてインスリン抵抗性は、独立した有意な腎不全進行のリスクであるということが示されている。
- CKD と腎性インスリン抵抗性症候群 (RIRs) は相互に影響を及ぼし、悪循環を形成し、さらには心腎連関も RIRs の影響を受けている可能性がある。
- RIRs の治療戦略としては、従来どおりの CKD 管理のほか、チアゾリジン誘導体、アルドステロンブロッカーなどの投与も考えられる。
- 今後、CKD 患者における IR の重要性を確認したうえで、チアゾリジン誘導体およびアルドステロンブロッカーによる治療効果の検討も行うべきであると考えられる。

はじめに○

慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) は、日本で約 2,000 万人の患者が想定されており、さらには心血管系疾患 (cardiovascular disease : CVD) の重要なリスクファクターであることで、近年では大変重要な疾患概念であると認識されている。今日までに、CKD の治療戦略はさまざまなエビデンスの蓄積により構築され、具体的には血圧管理・蛋白制限・塩分制限・貧血の改善・レニン-アンジオテンシン系 (renin-angiotensin sys-

tem : RAS) の抑制・アシドーシスのコントロールにより、ある程度の CKD 治療効果は認められている。しかしながら、現在のところ CKD はほとんどの場合進行性であり、毎年新しく 1 万人以上の CKD 患者が血液透析・腹膜透析導入および腎移植といった末期腎不全の加療を必要とし、また多くの患者が CVD に苦しめられているのが現状である。このような状況で、CKD の進行を抑制する新たな治療戦略の発見が急務であるが、われわれはその治療ターゲットとして腎不全に伴うインスリン抵抗性 (腎性インスリン抵抗性症候群, renal insulin resistance syndrome : RIRs) に注目し

* H. Minakuchi, S. Wakino (講師), H. Itoh (教授) : 慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科。

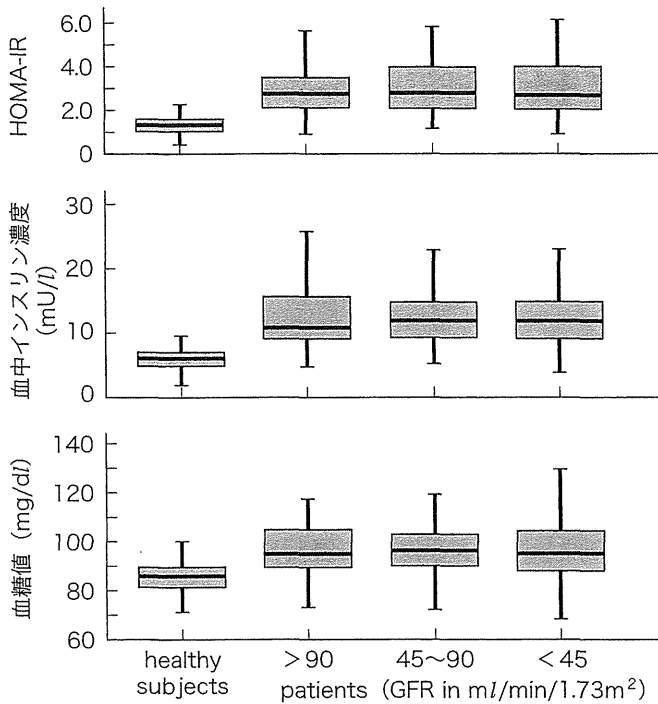


Fig. 1. CKD ステージとインスリン抵抗性
[文献 3) より引用]

ている。本稿では RIRs の病的意義および治療戦略について述べたいと思う。

RIRs の病態モデル

腎不全の状態ではインスリン作用異常が認められることは古くより知られており、1950 年台前半に Zubrod らが報告した¹⁾のをはじめとして、1980 年台前半には DeFronzo らが慢性透析患者のインスリン抵抗性をグルコースクランプにて証明し²⁾、最近では 2005 年に Becker らが CKD の

stage 1 と非常に早期の段階より HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment Of Insulin Resistance) 指数で算出したインスリン抵抗性が存在することを報告している³⁾ (Fig. 1)。

一方でインスリン抵抗性自体が CKD 進行のリスクファクターであることも大規模臨床試験で報告されている。Iseki らは、17 年間 10 万人の日本人の観察を継続することにより、男性において BMI 上昇が末期腎不全移行のリスクであることを証明し⁴⁾、また Atherosclerosis Risk In Communities Study (ARIC) および The Third National Health And Nutrition Examination Survey (NHANE III 研究) では、メタボリックシンドローム (metabolic syndrome : MS) であることが CKD 発症のリスクであると報告されている^{5,6)} (Table 1)。さらに高インスリン血症は、肝臓の VLDL 産生増加により高中性脂肪血症を引き起こすほか、腎尿管への直接作用にてナトリウム貯留に伴う高血圧を発症させ、血管内皮細胞増殖を介してアテローム性動脈硬化症を進行させるなど臓器傷害性に働く。以上よりわれわれは、Fig. 2 のような CKD における RIRs の病態モデルを想定している。

CKD では、さまざまな要素によりその基盤病態としてインスリン抵抗性が存在するが、腎不全に伴うインスリン抵抗性自体が CKD を増悪させる、つまりは CKD 進行と RIRs のあいだに悪循環が生じている可能性があるというものである。また CKD に伴う CVD・心腎連関もこの RIRs を介して発症している可能性も示唆される。以上より

Table 1. インスリン抵抗性と腎障害 (NHANES III 研究)

	年齢, 性別, 人種/民族による補正	多変量補正*
グルコース (10.91 mg/dl)	1.13 (0.86 to 1.48)	1.04 (0.79 to 1.37)
インスリン (7.14 μU/ml)	1.39 (1.18 to 1.63)	1.35 (1.16 to 1.57)
C-ペプチド (0.45 pmol/ml)	2.46 (1.98 to 3.05)	2.78 (2.25 to 3.42)
HbA1c (国際標準値) (0.52%)	1.73 (1.34 to 2.24)	1.69 (1.28 to 2.23)
HOMA-IR (1.93)	1.35 (1.15 to 1.58)	1.30 (1.13 to 1.50)

* 年齢, 人種/民族, 性別, 収縮期血圧, BMI, コレステロール, 教育, 身体活動性, 喫煙, 過去の NSAID の使用, アルコール消費による補正。

[Chen J et al : J Am Soc Nephrol 14 : 469, 2003 より引用]

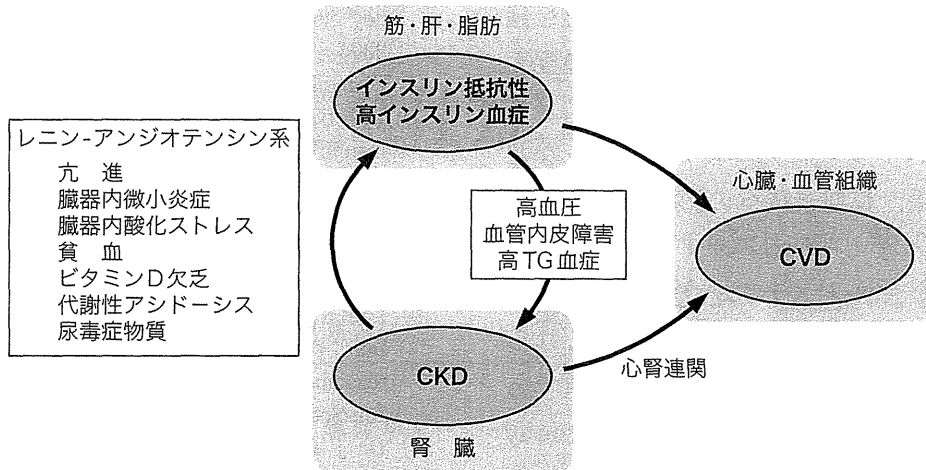


Fig. 2. RIRs の病態モデル

RIRs を治療戦略のターゲットとすることで CKD 進行および CVD 発症の抑制が期待され、CKD 患者の予後改善を得られる可能性がある。実際、Brunelli らは糖尿病を合併した維持透析患者に対する peroxisome proliferator-activated receptor γ agonist であるチアゾリジン誘導体投与にて長期予後の改善が得られたと報告している⁷⁾。

RIRs の発症機序●

RIRs の発症機序であるが、CKD に伴う尿毒症物質の蓄積、慢性炎症、酸化ストレス、vitamin D 欠乏症、代謝性アシドーシス、貧血はいずれもインスリン抵抗性発症のリスクとなる。炎症性サイトカインである TNF- α の静脈内投与にてインスリンシグナルの減弱すなわちインスリン刺激後の AKT リン酸化の低下を認めた⁸⁾、また vitamin D 投与にて維持透析患者のインスリン抵抗性の改善を認めた⁹⁾などの報告も認められる。またわれわれは、CKD 患者においてアルドステロンが HOMA-IR の独立した調節因子であることを確認しており、RAS も RIRs の発症機序として重要であると考えている。分子生物学的な検討では、進行した CKD においては骨格筋の PI3-kinase pathway の activity が著明に低下しており⁹⁾ RIRs 発症に大きく関与しているとされている。PI3-kinase pathway の activity 低下は、ubiquitin protea-

some pathway (UPP) の亢進を引き起こし¹⁰⁾、蛋白分解を亢進させ蛋白エネルギー喪失へとつながる。

RIRs への治療戦略●

RIRs への治療戦略としてはその発症機序を考えると、貧血のコントロール・代謝性アシドーシスの補正・vitamin D 補充・活性炭での尿毒症物質吸着など、まず従来どおりの CKD への対応が重要となる。またとくに維持透析患者においては、十分な透析による尿毒症物質の除去も RIRs の抑制に効果的であると考えられる。vitamin D の投与が維持透析患者において、長期予後の改善に有用であるとの報告も多数認められ^{11~16)}、RIRs の改善による影響も示唆される。新規の治療戦略としては、チアゾリジン誘導体が糖尿病合併維持透析患者の予後を改善しており⁷⁾、体液貯留などの副作用が問題となるが、より早期からの CKD への治療戦略として期待される。またわれわれは、ステージ 2~3 の CKD 患者に対して、アルドステロンブロッカーである spironolactone 投与を行い HOMA-IR の改善を確認している。

今後の展望●

現在のところ、CKD 患者にて HOMA-IR 指数と腎不全進行のリスク・CVD リスクとの関連を

証明する報告は認められず、まずはその関連を確認することが重要であると考えられる。そのうえで、従来の CKD の管理を十分に行い、チアゾリジン誘導体およびアルドステロンブロッカーなどの RIRs 改善効果、長期予後への影響を検討していく必要があると考えられる。チアゾリジン誘導体では体液貯留、アルドステロンブロッカーでは低 Na・高 K などの副作用が問題となり、これらの薬剤を使用する際には、厳重な観察が必須である。また近年、RIRs に伴う PI3-kinase pathway activity 低下・UPP 亢進・蛋白エネルギー喪失が CKD 患者の予後に影響する¹⁷⁾という報告も認められ、RIRs 管理の重要性を示唆するデータであると考えられる。

文 献

- 1) Zubrod CG et al : Amelioration of diabetes and striking rarity of acidosis in patients with Kimmelstiel-Wilson lesions. *N Engl J Med* **245** : 518, 1951
- 2) DeFronzo RA et al : Insulin action in uremia. *Kidney Int Suppl* **16** : S102, 1983
- 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, 2005
- 4) Iseki K et al : Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in screened cohort. *Kidney Int* **65** : 1870, 2004
- 5) Kurella M et al : Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* **16** : 2134, 2005
- 6) Chen J et al : The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U. S. adults. *Ann Intern Med* **140** : 167, 2004
- 7) Brunelli SM et al : Thiazolidinedione use is associated with better survival in hemodialysis patients with non-insulin dependent diabetes. *Kidney Int* **75** : 961, 2009
- 8) Plomgaard P et al : Tumor necrosis factor- α induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation. *Diabetes* **54** : 2939, 2005
- 9) Lee SW et al : Regulation of muscle protein degradation : coordinated control of apoptotic and ubiquitin-proteasome systems by phosphatidylinositol 3 kinase. *J Am Soc Nephrol* **15** : 1537, 2004
- 10) Du J et al : Activation of caspase-3 is an initial step triggering accelerated muscle proteolysis in catabolic conditions. *J Clin Invest* **113** : 115, 2004
- 11) 日本透析医学会 : わが国の慢性透析療法の現況 (1998年 12 月 31 日現在). 日本透析医学会統計調査委員会, p622-624, 1999
- 12) Teng M et al : Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitrol therapy. *N Engl J Med* **349** : 446, 2003
- 13) Shoji T et al : Lower risk for cardiovascular mortality in oral alpha-hydroxy vitamin D3 user in a hemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* **19** : 179, 2004
- 14) Teng M et al : Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival : a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* **16** : 1115, 2005.
- 15) Kalantar-Zadeh K et al : Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* **70** : 771, 2006
- 16) Tentori F et al : Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* **70** : 1858, 2006
- 17) Edward D et al : Insulin resistance and protein energy metabolism in patients with advanced chronic kidney disease. *Semin Dial* **23** (4) : 378, 2010



■感染症の日常診療で浮かぶ疑問に IDATEN (日本感染症教育研究会) メンバーが回答!

IDATEN のプロが答える ところが知りたかった感染症

編集 IDATEN (日本感染症教育研究会)

■A5 判・210 頁 2009.11. ISBN978-4-524-25089-9

定価 **3,465 円** (本体 3,300 円+税 5%)

internal medicine

座談会

CKD の評価, 管理の仕方, 治療の仕方*

脇野 修^{司会} 柴垣有吾
竹中恒夫 岡田知也^{**}_{発言順}

脇野 本日は、お忙しいところどうもありがとうございます。

慢性腎臓病(CKD)の評価, 管理の仕方, 治療の仕方に関して、実際の臨床の第一線で活躍されている先生方をお招きして、お話をうかがいたいと思っております。

皆さんご存じのように、CKD という新しい概念で腎臓病の治療, 診断が実践されるようになってきています。eGFR をもとにして5つのステージに分けて、その治療をしていく。それは結局、大規模データでCKDが腎不全の進行のみならず心血管イベントのリスクファクターであることが認識されてきて、しかも機能低下の早期の状態、たとえば微量アルブミン尿の状態でもすでに心血管イベントのリスクファクターになっているということから、早期に介入して治療をしなければいけないという考えで注目されるようになってきたわけです。

現在、CKDのキャンペーンもかなり広まってきて一般臨床家にもかなり浸透していますので、本日の座談会では残されているとか見逃されている問題点、あるいは専門家がみて一般臨床家に今後注意してほしいことなどに焦点を当ててお話をいただきたいと思っております。

CKD の診断基準と評価

脇野 最初に、CKDの診断基準と評価ですが、腎障害はeGFRと尿蛋白、微量アルブミン尿を一つのマーカーとして分類しています。この診断基準だと、高齢者は年齢のファクターでほとんどCKDになってしまう。あるいは、eGFRを年齢とクレアチニン値で計算していくと、クレアチニンクリアランスとずれが出てくるということも実地臨床ではよく起こると思います。それも一般臨床医はお困りでしょうし、本当にeGFRや尿蛋白が心血管病のリスクを予測しうるかという問題も出てくると思います。これらに対して、柴垣先生、何かご意見はありますか。

柴垣 実際、このCKDのステージングは世の中に大きな、非常によい意味でのインパクトを与えたと思っています。つまり、腎臓病というものを広く世の中の人たちが認識するようになった。とくに、開業の先生方を含めて、腎臓の病気というのは、単に腎臓がわるいだけではなくて、心臓の病気にもつながる重要な疾患であるということが認知された点、それから、今まではかなりひどくなるまで放置されていた腎臓病の進行する患者さんを早期にスクリーニングし、拾い上げたという点で、非常に重要な意味があったのではないかと評価しています。

ただ、その一方で大きな問題点もあると思っています。私は腎臓移植という分野にかかわっており、移植のドナー、いわゆる腎提供者をよくみていますが、当初は腎提供後に腎不全になる人が少

* 2010年10月17日(木)

** S. Wakino (講師): 慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科; Y. Shibagaki (准教授): 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科; T. Takenaka (准教授): 埼玉医科大学腎臓内科; T. Okada (講師): 東京医科大学腎臓内科。



脇野 修氏

なからずいるということで、実際にはドナーになるべきではない人が提供しているのではないか、つまり日本人のような GFR の低い人は、ドナーとして本当に適しているのだろうか、最初はそういう疑問からはじまったのです。ところが、実際には、腎提供後も腎機能はまったくわるくならない。最近では、『The New England Journal of Medicine』誌や『Lancet』誌などでも、通常は年齢を重ねるごとに GFR が下がっていくはずなのに、腎提供後の腎機能はほとんどわるくならないということがわかってきました。つまり、腎臓の機能は、GFR が低いだけでは進行せず、リスクファクターを伴ってはじめて進行する。そのリスクファクターの一番重要なものが蛋白尿であり、高血圧であり、糖尿病である。つまり、そういうリスクファクターをもっていない人は、ほとんどが進行しない単なる腎機能低下であることがわかってきました。

実際に、日本人の CKD の方をよくみると、とくにステージ 3 は全人口の 10% 以上もいるのではないかとされていますが、そのうち蛋白尿陽性は 1% に満たないことがわかっていて、つまり進行しない腎機能低下を捉えて、CKD という病気のレッテルを貼ってしまっているのではないかと考えています。

これは、どういう問題点があるかという点と、必要のない人を治療してしまい、たとえば、不必要に高価なレニン-アンジオテンシン系 (RAS) 抑制薬を使ってしまう医療経済的な問題が 1 点。もう一つは、GFR の低い人は、それが病的であろうとなかろうと、RAS 抑制薬を使うと、腎機能の悪化や高カリウム血症のリスクが高まるという医療被害の点です。

実際、抗アルドステロン薬を含めたレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAAS) 抑制薬を服用されて、かなりシビアな高カリウム血症になる高齢者を最近結構みかけるようになりました。そういう方に本当に必要なのかという大きな問題点があると思っています。その点は、最近 Richard Glassock らが『Kidney International』誌 (Kidney Int 75:1009, 2009) など非常によい総説を書いています。今後スクリーニングツールとして非腎臓専門医が CKD の可能性のある方を拾い上げるための CKD 分類と、腎臓病を治療する立場の腎臓専門医が使うべき分類とを分けて考えなければいけないだろうと思っています。

脇野 eGFR プラス何か別のもの、尿蛋白なり、ほかにマーカーがあったほうがよいという意味ですか。

柴垣 そうですね。ただ、スクリーニングのツールはあくまでもシンプルさが命だと思いますので、スクリーニングツールとしての CKD 分類には、逆に入れたいほうがよいと思います。また、スクリーニングツールとして使うのであれば、逆にもっと単純なものにしてもよいのかもしれないと思います。

脇野 竹中先生、その点はいかがですか。

竹中 大賛成です。高齢になり、年齢のファクターで eGFR がどんどん減ってきてしまうのを CKD といって紹介いただくのですが、尿蛋白も出ていないし、血圧も正常だし、この方の腎臓はあ

柴垣有吾氏



る意味老化かもしれませんので、このままみている問題ないでしょうということを申し上げて、開業医の先生にお返しすることもあります。逆にお願いするのは、蛋白尿とか血圧が高いとか、糖尿病や高脂血症といったリスクを伴っている方は、ステージがいくつであっても腎臓内科がみてよいと思います。

とくに蛋白尿が著明でなければ、ステージ3になったからといって紹介されてきても、腎臓内科医がすべて抱え込むことはなく、eGFR でいえば、私どもの仕事は新しい CKD 分類のステージ 3b, eGFR 45 以下もしくはステージ 4 からが適切と思います。ステージ 3 から全部みるには腎臓内科医の数が不足しているかと思えます。

脇野 岡田先生は、どうですか。

岡田 私も同意見です。ステージ3で尿蛋白陰性の患者さんがしばしば紹介されますが、専門医の介入が不要と思われる場合はよくあると思います。ステージ3では、専門医が一度診て、治療介入の必要性を判断することは、意義があると思います。

脇野 蛋白尿も大事ですが、尿蛋白がなくても、たとえばクレアチニンの値がわるくて血管病変が主体であるいわゆる虚血腎症のような方に、RAS 抑制薬を投与すると高カリウム血症になったりする。そういう方は、よくみると、尿細管マーカーが結構上がっていることがあるのです。尿蛋白やアルブミンとしては異常が出なくても、尿細管障害が認められる症例があります。それが予後に関与するという話も、いくつかの病型で、たとえば IgA 腎症などがありますので、尿細管マーカーと血管もみて、悪化しそうかどうか評価する。尿蛋白がたとえ陰性でも、私はそう考えています。

この話と重なるのですが、腎臓が専門でない先生が、eGFR だけで紹介する症例に対し、尿蛋白のほかに予後の悪化を示唆する検査について教え

てください。開業医ではむずかしいかもしれませんが、とくに画像に関して、腎臓の分野は心エコーなどに比べると非常に弱いところがあると思うのです。同じ eGFR, 同じ尿蛋白でも、これはわらくなりそうだと示唆するようなものはありますか？

竹中 古くから行われているもので、シンチグラフィや超音波がありますが、私たちがここ数年で始めたのは、BOLD (functional) MRI です。MRI で腎臓の機能をみるというものです。酸素化されたヘモグロビンを指標にして、腎臓の血流を対比してみるような MRI を積極的に使っています。酸素化をみていますから、先ほど先生がおっしゃった虚血があるかないかがわかります。それから diffusion という方法でみると、腎臓の中の線維化がある程度わかるのです。尿細管間質性病変の程度が、生検せずに少しは把握できる。したがって、たとえば虚血があっても線維化がないとなると、この腎臓は eGFR が低くても可逆的だからということで治療の介入をしやすい。functional なものがかなりみられるようになってきたのは、よいことだと思います。

先ほど虚血性の腎障害の話が出ましたが、一番 BOLD MRI が有用なのは腎動脈狭窄です。腎動脈が細くなっていると、当然虚血になるので、その

竹中恒夫氏



動脈を開こうか開くまいか、よく迷うところだと思います。そのときに、BOLD MRI を行うと、患側の腎臓は酸素化がすごく低いのです。それに furosemide を投与して、尿細管機能を抑えてあげると、酸素化反応が改善する症例があります。そういう腎臓——つまりその片腎は腎血流量(RBF)が低いので、尿細管がたくさん働いて再吸収をして FENa が低いような状況です。そのため必要以上に虚血に陥っているように見える。これは逆に尿細管が intact, 生きているのだから、動脈狭窄を戻してやれば腎機能は戻るといえることがわかるのです。腎予後予測というか、治療選択について非常に有用だと思いますので、これからもっと進めてよい分野ではないかと思っています。

脇野 開業の先生から紹介されたときに行ってみて、お墨つきをつけると納得いくし、説得力もありますね。

竹中 そうですね。精査をきちんとする。

脇野 柴垣先生は、何かありますか。

柴垣 私は、研究はあまりせず、大学の臨床業務がほとんどで、主にコンサルテーション業務をやっています。つまり、他科に入院されて、腎機能のわるい患者さんの評価が主な業務です。そうすると、私の大学には BOLD MRI みたいなものもありません。私たちがいつも行っているのは、

一つはもちろんエコーです。エコーはドプラ評価も含めて必ず行うようにしています。

私たちも、ドプラ評価で RI(resistive index)などを結構みているのですが、エコーの術者の技量に依存する部分が多くて、なかなか均一な結果が出ないところがあります。また、ペルフルブタンなどを使った造影剤エコーなどもやっているのですが、われわれの検討では、蛋白尿と弱い相関があるものの、実地臨床に応用できるところまでは精度が高くないのが実情で、エコーはサイズとか形状とか、水腎症の評価など、すごく単純なレベルでは有用だとは思っているのですが、それ以上の有用性はあまりない気がします。私が実際の臨床で強く思うのは、入院患者さんの場合には CT を撮られていることが多く、大動脈硬化や腎動脈の硬化・石灰化の評価が、とくに単純 CT でわかります。このような動脈硬化の強い患者さんは相対的な体液量欠乏や血圧低下・RAS 抑制薬を含めた GFR に影響する薬剤の使用で急性腎障害(AKI)を起こしやすく、きちんとしたデータでみたわけではないのですが、術後の AKI の頻度や、ACE 阻害薬(ACEI), ARB 使用後のクレアチニン上昇、高カリウム血症の頻度は、かなり相関が強いのではないかと。これは普通の基幹病院レベル以上であれば非常に簡単にできる検査だし、かつ、そういう術前後、手術期、あるいは何か治療 intervention 前後の AKI の予防、血圧管理をどうすればよいかなども含めて、個人的には非常に有用ではないかと思っています。

脇野 今、エコーの話が出ましたが、私どももドプラエコーには興味があって、行っています。すでにいろいろなグループで報告が出ていますが、私たちも operator dependent で、自分たちではやらないで operator を決めているのです。その場合、よく話を聞くのは、プローブの角度についてです。一応 RI 値は速度で補正しているのですが、

岡田知也氏

角度が変わって、速度が変わっても、それなりに補正できている。ただ、RI 値は全体の抵抗なので、線維化だとか尿細管周囲毛細血管の消失に影響してくるところがある。確かに eGFR とも相関するのですが、最近、データとしては、RI と同時に Vmax と立ち上がり、acceleration のあたりを注目しています。

また、当院では葉間動脈を撮っています。葉間動脈がなぜよいかというと、長軸のセントラルエコーのところをみると、そこから大体垂直に葉間動脈が出ているので、プローブと直角に入ってくれて、角度が一致する。だから、速度の評価はある程度ブレを減らすことができる。フローと尿細管障害はきれいな相関を認めています。確かに operator dependent であり、大学病院など限られたところしかできないかもしれませんが、一応最近話題になっている高齢者の虚血などに、そういうものが使えるかなと考えています。

岡田先生、いかがですか。

岡田 私たちも必ずエコー検査を行います。ドプラエコーはルーチンでは行わず、腎血管病変を疑う症例が対象です。動脈硬化が進行している患者さんは、大動脈瘤などの大血管病変を合併していることがありますので、スクリーニングとして全例行うのは問題がありますが、エコーよりも CT のほうが有用な場合があると思います。

CKD の管理の仕方

脇野 腎臓内科医は、CKD をみた後、リスクファクターの管理もありますし、腎臓自身の管理もあると思います。心血管イベントを進行させる、あるいは腎不全を進行させるキープレイヤーとして何に注目していますか。最近では asymmetric dimethylarginine (ADMA) などがいろいろいわれていますが、新しいものでもよいですし、実地臨床でこれはマーカーとしてちゃんとフォローすべ



きであるというものはありますか。

竹中 実地臨床では、マーカーは測定できないのですが、CKD や心血管病を進行させるキープレイヤーは酸化ストレスではないかと思っています。酸化 LDL を測定したことがあるのですが、やはり CKD のステージが高いほど上がってきますし、腎臓や血管を悪化させている重要な要因の一つだろうと思います (Fig. 1)。

これは勝手な思い込みかもしれませんが、正常な腎臓は、生体にとって還元剤ではないかと思うのです。それがなくなってくると、全身の酸化能が上がって行って血管障害もきたすのではないかと考えています。

それから、実地臨床でやるとなると、本当にプリミティブなファクターになりますが、酸化ストレスの原因であろう尿蛋白、とくにアルブミン尿ですね。それが CKD 進行に関しては一番。それを管理するために血圧や脂質の測定ということになってくると思います。

脇野 柴垣先生が管理なさる腎臓もしくは心血管イベントは、いかがですか。

柴垣 研究レベルの話は、私は非常に疎いところがあり、かつ現在の実地臨床のうえではまだ使われていないところがありますが、実地臨床上では、やはり CKD の合併症としての貧血や骨ミネ

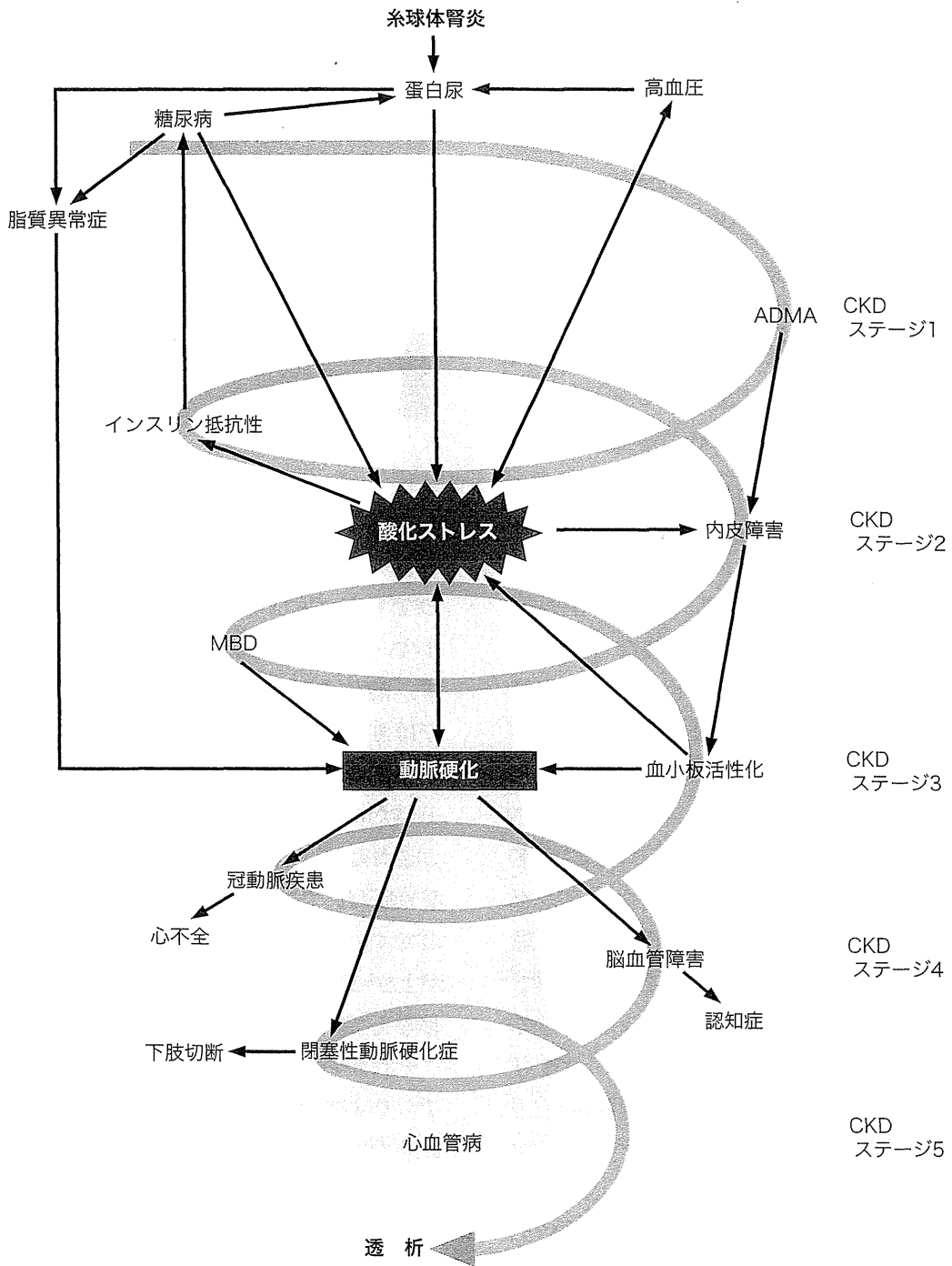


Fig. 1. 腎心連関

ラル代謝異常 (MBD), 心血管病, それからアシドーシスですね. たとえば, 正常にまで戻さなくても, 高度な貧血をある程度改善させると腎疾患をよくする可能性があるとか, 重曹を投与すると

腎疾患の進行を抑制できるとか, MBD の治療をすると抑制できるといったエビデンスがあると思います.

ただ, 問題はそういうエビデンスが結構出てい

でも、実際のプラクティスでは、いわゆる腎臓学会や K/DOQI ガイドラインの目標レベルまで管理できていないことのほうが圧倒的に多い。つまり、エビデンス・プラクティス・ギャップが非常に大きいことのほうが大きな問題ではないかと思えます。たとえば、ACEI, ARB がよいことはわかっていても、とりあえず出せば、それでおしまいというところがある。蛋白尿が多い場合は、蛋白尿が限りなく下がるまで ACEI とか ARB を増やしていったほうがよいこともありますし、そういうきわめて単純なレベルですら、まだ十分に行われていないのではないかと思えます。

さらに、一つの因子だけではなくて、集学的なリスク管理が必要で、いわゆる糖尿病の Steno-2 study が有効だったということもあるように、いろいろなリスクファクターを同時進行的に管理することが必要かと思えます。

CKD の合併症管理すべてを実際の外来でやるのは非常に面倒なので、私は個人的には腎臓の合併症を A, B, C, D, E, F, G, H とやっています。A は ACEI とか ARB, B は Blood pressure, C は Ca (CKD-MBD), D はダイエット (Diet) や DM 管理, E はエリスロポエチン (EPO) で貧血, F と G は Follow GFR でクレアチニンの値を測定して腎臓の進行度をみる。H は Heart (心血管病)。それで、A はできているか、B はできているかを確かめながら、1 人 1 人の患者さんを診るくせをつけています。大学にいる者として研究をもっとしていかなければいけないのですが、個人的には、それ以前の段階ですらできていないのがそれ以上に大きな問題だと感じています。

脇野 K/DOQI のガイドラインにも出ていますが、確かにエビデンス・プラクティス・ギャップは、きちんと押さえておくべきであるということですね。非常に教訓的な話だと思います。

岡田先生はいかがですか。

岡田 新しいリスクファクターを探して注目す

ることも重要ですが、臨床の場では、すでにわかっている進行因子に関して、どれだけ管理できるかということが基本的に重要だと思います。多くの進行因子の中でもっとも強く影響するのは血圧と尿蛋白量だと思います。血圧に関しては、家庭血圧の管理の重要性が認識されているものの、まだ不十分であるし、必ずしも容易ではないと思えます。蛋白尿の減少は薬物療法、食事療法の両面でコントロールを図りますが、必ずしもコントロールできずに腎機能低下が進行する患者さんもいます。もちろん、蛋白尿が少なくても進行する病態もあります。

脇野 しっかりとした古典的なところをきっちり押さえるのはもちろん当然で、私自身は大賛成です。

一つ問題になるのが、reverse epidemiology だと思います。いわゆるリスクファクターの逆現象で、血圧を下げればよいと思って、どんどん血圧を下げていくと、たとえば透析患者さんの場合は血圧の低いほうが、死亡率は高い。肥満に関しても、普通はやせればよいという感じでどんどんやせていくのですが、透析患者さんは逆に太っているほど予後がよい。これはいくつかの病態でわかっているといわれていて、たとえばエイズや心不全患者さん、老人ホームの方などや腎不全のステージが進んだ患者さんを見ていくと、だんだん活力が低下してリスクファクターの意味が reverse になってくるような病態が出てきます (Table 1)。さらに大規模臨床試験で腎不全を抑制した薬は、ステージ 3 に行くか行かないかをエンドポイントにしています。ステージ 4 やステージ 5 を対象にしたものは私どもが知る限りでは、そうないと思えます。透析患者さんは明らかに逆転しているのですから、CKD の患者さんは、どこかで必ずリスクファクターが逆転している。そこが、これから明らかにしていかなければいけないところではないかと考えています。もちろんリスク

Table 1. CKD における reverse epidemiology

心血管リスク	一般人口	血液透析患者	CKD 患者	留意点
BMI	BMI が高ければ CVD のリスクが高くなる	BMI が高ければ生存率が高い	高い BMI が高い生存率となる報告と低い生存率となる報告がある	COPD, 慢性心不全, 慢性関節リウマチ, 高齢者では高い BMI は高い生存率
血圧	高血圧ほど CVD のリスクが高くなる	低血圧ほど生存率が低い	収縮期血圧と生存率については J-shape 現象が成立する. 拡張期血圧は低いほど生存率が高い	eGFR<30 で血圧と生存率の関係が逆転する
脂質	総コレステロール, LDL コレステロール高値および HDL- コレステロール低値は CVD のリスクファクターである	総コレステロール高値は生存率が高い	コレステロール, 中性脂肪が低いと生存率は低い	コレステロール値と生存率との関係が逆転するのは MICS や MIA 症候群において成立

CVD: 心血管病.

[Semin Dial 20 : 566, 2007 より抜粋]

ファクターの管理は、今のところ重要になっていきますが、血圧および脂質は the lower, the better. その一方でステージ 4 の方、あるいはステージ 5D に入る前のステージ 5 の方はそれでよいかを今後検証することが、腎臓内科医としては必要なのではないでしょうか。この辺について何かご意見はありますか。

柴垣 腎機能のよいレベルでは、厳格なコントロールは非常に重要ですが、腎機能がかかなりわるいのは、腎臓の予備能が落ちていて、状態がわるいことも手伝っているとは思っています。RAS 抑制薬を含めた厳格な降圧管理をしていると、AKI を合併しやすい。ですから、腎機能がステージ 3 までは厳格なコントロールをしても、ステージ 4 の後半あるいはステージ 5 に近い方に、そこまで厳格なコントロールが必要なのか。とくに蛋白尿があまり出ていない人、動脈硬化の強い高齢者でのコントロールは、再評価しなければいけないのではないかと。そういう意味では先生のおっしゃるとおりだと思います。

脇野 貧血に関してはどうでしょうか。透析患者さんだと、10~12 g/dl ぐらいが一番よくて、上昇すると死亡率が上がるというデータが出ていますね。ステージ 4, ステージ 5 の患者さんにエリ

スロポエチンをどんどん導入して、正常ぐらいまでもっていったほうがよいのかどうか、いかがですか。

柴垣 貧血に関しては、CHOIR, CREATE, TREAT と、すべて正常レベルまでの貧血の完全な是正治療は生命予後、心血管イベント抑制、腎臓の進行という意味でメリットがあまりなかったという結果が出ていますし、恐らくそのとおりだと思います。

ただ、実際の臨床で常に思うのは、ステージ 4 や、とくに高度な腎障害の患者さんを、現在のいわゆるエポジン、エスポーの保険適用量ではコントロールできないことのほうが多いのではないかと。実際にはヘモグロビン 10 g/dl 以下の方に 1ヵ月 2 万 4,000 単位を使ったとしても、そこまで上げられない場合がかなり多いと思っています。そういう意味では……。

脇野 結果オーライみたいな形でよいということですか。

柴垣 ええ。いわゆるヘモグロビンをその程度のレベルまで戻すのは必要ですし、とくに、今後 darbepoetin が保存期 CKD に使用される場合には、ある程度の貧血の改善は可能かと思えます。とくに、心不全合併例では重要で、腎保護効果は

それほどエビデンスはないかもしれませんが、心不全の改善は FAIR-HF とか RED-HF という大規模スタディーで、かなりポジティブな結果が出ていますので、最後には、心不全になって BNP が高くなって、透析導入になる症例が多いことを考えると、心不全合併例では、一定以上のヘモグロビンを保つ努力はしたほうがよいのかなと感じています。

脇野 竹中先生、血圧は the lower, the better なのですか？ 透析に入ると血圧が低いと生存率が下がりますね。

竹中 むずかしいですね。K/DOQI でもまだ結論が出ていないと思います。日本では、透析患者の透析前の血圧が 160 mmHg ぐらいが予後がよいというデータがあります。しかし、血圧測定が仰臥位であったり、患者さんが穿刺で緊張されていたり、一定しないので、現在は協力いただける方は家庭血圧を参考にして血圧管理を行っています。

血圧を管理するときに、血圧が体の場所で違うことも考慮します。中心と末梢で違う。上腕血圧と大動脈の血圧は同時測定しても異なります。当然、中心血圧、大動脈の血圧が上腕血圧よりも心血管病の発症や予後に強く関与しているので、中心血圧を考慮して降圧療法を行っています。中心血圧は、脈波で簡単に測定できるようになってきたので、そういう方法を使ってリスク管理を行っています。

日本腎臓学会のガイドラインに従えば血圧は基本的に the lower, the better でよいこととなります。といっても 130 mmHg まで落とすことはなかなか大変ですが。ただし、一つ問題になるのは、血管狭窄の度合いですね。とくに脳動脈、頸動脈狭窄がある方は血圧を下げすぎると、めまいなどの症状が出てしまうので、上腕血圧 140 mmHg 程度まであまり下げません。CKD ステージ 4~5 期にはこういった患者さんが増えてくると思いま

す。血圧を下げなくても蛋白尿を減らせるように ACEI や ARB にさらに輸出細動脈が開いてくれるような Ca 拮抗薬を加えるなど、一応そういった工夫をして血圧管理をしています。

最近では FMD (flow mediated dilation) に注目しています。CKD の患者さんでは酸化ストレスのためか内皮障害のためか悪化しています。CKD の患者さんで心血管病の存在を示す値として FMD はまだカットオフ値がわからないのですが、下肢の動脈狭窄を示す ABI は 0.9、中心動脈を表す AI では 87 とか、血管伸展性を表す CAVI は 7.5、ある程度のカットオフ値があります。これらを超えた方は無症状でも心血管病を 7~8 割が併発していますので、そこで検査、治療介入に入ることができる。CKD の患者さんに心血管の合併症が出ないようにするのが一番なので、イベントを起こす前に何とか治療に入れないかという努力をしています。

低たんぱく質食

脇野 岡田先生は、食事療法で低たんぱく質食を非常に厳格にやっていて、かなり詳しいと思うのですが、やはり低たんぱく質食を継続していくのがよいのですか。透析に入っても、緩めないで低たんぱく質食にしていると、透析の回数がかなり少なくなるという研究結果があるようですが、いかがでしょうか。

岡田 低たんぱく質食の効果に議論があるのはご存知のとおりです。末期腎不全に近い状態の患者さんでは、尿毒症症状の軽減、二次性副甲状腺機能亢進症の抑制、アシドーシスの軽減などのためにとっても重要です。問題はステージ 3, 4 程度の段階で腎機能低下抑制効果があるのかどうかです。蛋白尿のある患者さんでは、低たんぱく質食によって尿蛋白量が減少する場合、腎機能低下抑制効果があると考えています。しかし、低たんぱく質食を遵守しても効果が発揮されない病態もあ

ります。患者さんの遵守の問題が大きく、簡単にできる治療ではないと思います。透析期になると話は変わりますが、われわれの施設では、透析導入後も低たんぱく質食を続けることによって、低頻度の血液透析、腹膜透析を行っている患者さんがいます。そのような治療を求めている患者さんがいますので、透析期においても行う意義のある治療法の一つだと思います。

柴垣 私は常々思っているのですが、末期腎不全には保存期、透析期とあって、透析期に入るとたんぱく制限を緩めてよいとなってしまうんですね。しかし、疾患はやはり連続性があるはずなので、残腎機能の維持という点で、もしたんぱく制限が有効であれば、透析期に入っても、低栄養がなければ、逆にたんぱく制限を続けたほうがよいのかとも思っているのですが。

岡田 透析導入期以降のたんぱく質制限による残腎機能低下抑制効果に関しては、腹膜透析患者さんを対象にした報告があります(Jiang N et al: Nephrol Dial Transplant 24: 2251, 2009)また、たんぱく質摂取量が少ないほど残腎機能低下速度が小さいという観察研究もあります(Hidaka H et al: Nephrology 8: 184, 2003)。日本人の食事摂取基準によるたんぱく質の推奨量は、一般成人男性 60 g、女性 50 g(約 0.9 g/kg/day)です。それを参考にしても、透析期になって必ずしもガイドラインにある指示量(血液透析週 3 回の場合 1.0~1.2 g/kg/day)に増やさなくてもよいのではないかと思います。リン管理上も問題になると思います。

竹中 私も一つ質問してよいですか。カロリーはどうか。トータルカロリーは糖尿病があっても CKD としての病期が進めば、ある程度カロリーを増やしたほうがよいのではないかという印象です。高スターチ食といいますか、高炭水化物のほうが予後がよいと思うのですが、それはいかがでしょうか。

岡田 エネルギー摂取量の評価がなかなかでき

ません。栄養士による聞き取り調査や食事記録で評価するしかありません。低たんぱく質食を行うためにはエネルギー摂取不足がないことが必要ですが、実際はエネルギー指示量を必ずしも摂取できないことがしばしばあります。末期腎不全では一般人よりもエネルギー摂取量を増やす必要があるのかについてはわかりません。日本人の食事摂取基準に従えば十分だと思います。必要量については年齢や身体活動レベルの因子のほうが大きいと思います。およそ 30~35 kcal/kg/day でしょうか。

竹中 35 kcal/kg/day どまりですか。

岡田 それだけ摂ることも必ずしもできない患者さんもいます。

竹中 なかなか摂れないですよ。本当は 30 kcal/kg/day を摂ってほしいと思っている人も、なかなか摂れないのが現実ですね。

脇野 食事療法はなかなか客観的に、うまく評価できないところがあるのではないかと思います。

CKD と腎臓の老化

脇野 次に老化についてお話をうかがいます。先ほど CKD でも、高齢者になってくるとどんどん eGFR が落ちてくるのは、正常の老化ではないかという竹中先生のお話がありました。

たとえば、年齢別の腎機能の分布(Fig. 2)をみると一目瞭然で、男性であれば 80 歳を超えると半分以上は CKD になってしまう。女性になると、80 歳を超えると 70% は CKD。これを本当に CKD といってよいかは、先ほど議論したとおり、もう一つのファクターがあるのではないかということです。このグラフの年齢分布から、正常に老化している腎臓はどうイメージすればよいのでしょうか。

私どもはセネッセンス(senescence)、老化ということを考えているのですが、やはり老化は合目的なものであると思うのです。細胞が老化してく

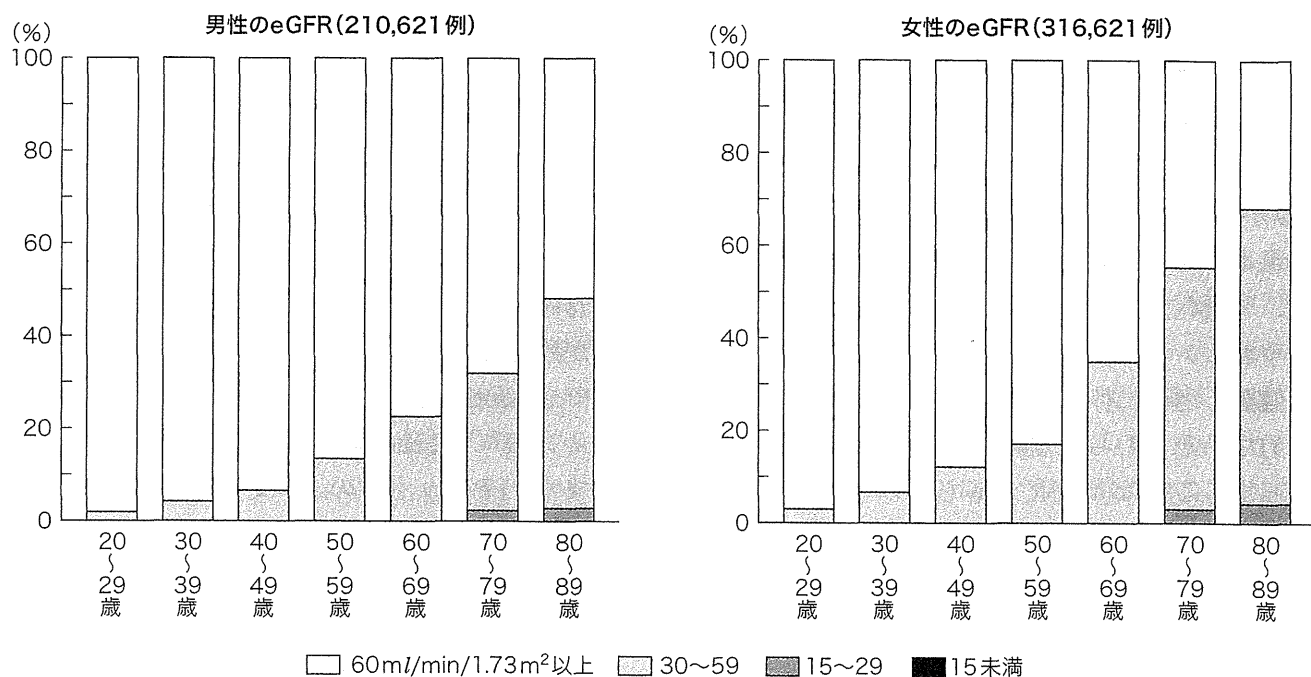


Fig. 2. 年齢別の腎機能の分布(日本人の eGFR の分布)

れるというのは、異常に増殖しない、がん化をさせないための防御の仕組みであるといわれています。腎臓が正常に老化していく現象も、非常に合目的である。そう考えると、骨粗鬆症ではないですが、eGFR も、年齢とマッチさせて、「あなたは同年齢の何% ぐらいの eGFR ですよ」ということもやったらよいのかなと考えたりすることがあります。

竹中先生は、腎臓の老化に関して研究をされていますね。

竹中 eGFR に限らず、確かにいろいろな正常値が年齢別で設定されていますが、ただ、CKD の場合はスクリーニングですね。スクリーニングに関しては、先ほどあったようにシンプルのほうがよいし、eGFR と尿蛋白のパターンで分けておいたほうがよいのではないかと個人的には考えます。

老化については、先ほどもありましたが、精査して「蛋白も出ていないし、血圧も正常だし、年をとっているだけで、ただ eGFR が見かけ上、低い

だけだから、これは老化ですよ」といってお返しすることもある。そういった例は本当の老化でよいと私は思っているのですが、もう一つ、いわゆる本当の CKD、蛋白尿もあって、血圧も高い方は、正直いって老化速度が速いのだと思います。

老化を何でみるか。それはむずかしいのですが、それこそ研究室レベルでは、テロメアが短くなるとか、セネッセンスのいろんな蛋白が出てくるとかということがあると思います。私がみているのは Klotho です。腎臓にある Klotho という蛋白はいろいろな作用をしますが、ノックアウトすると骨粗鬆症や動脈硬化など老化兆候を示します。Klotho はリンの再吸収を抑制して、リン利尿を起こします。Klotho は CKD の病期とともにどんどん減り、高リン血症の原因かもしれません。動物実験ですが、尿中リン濃度が高い動物ほど寿命が短いことがわかっています。

それから、Klotho は血液中に分泌されるので、昔はホルモンだといわれていたのですが、どうもそうではないらしくて、いろいろなレセプターが