

KIDNEY AND DIALYSIS
腎と透析 Vol. 69増刊号
2010

第 69 卷増刊号 2010 年 12 月 20 日発行 (通巻 439 号) (毎月 1 回 25 日発行)
昭和 51 年 12 月 27 日 第三種郵便物認可 ISSN 0385-2156 Jin to Toseki

AKIとCKDのすべて

Acute Kidney Injury

Chronic Kidney Disease

編集『腎と透析』編集委員会

東京医学社

4. CKD 発症および進展の危険因子

Risk factors for CKD

田島麗子 山縣邦弘

Key words CKD, 腎機能低下, 危険因子 (リスクファクター), CVD, メタボリックシンドローム

はじめに

2002年に米国で提唱された慢性腎臓病 (CKD) の概念は、ここ数年の間で世界的に急速に広まっており、この状況はわが国でも同様である。その理由として、わが国の症例においてもCKDは末期腎不全の危険因子のみならず、虚血性心疾患や脳血管障害などの心血管病 (CVD) の危険因子であることが明らかとなり¹⁾、早期診断と早期治療が重要とされるからである。日本におけるCKD患者は日本腎臓学会の調査では、約1,330万人存在することが示され、成人の8人に1人はCKDでありまさに国民病といえることから、CKDの普及・啓発活動と、腎臓専門医とかかりつけ医との連携による医療体制の構築を含めた全国的なCKD対策が不可欠である。

本稿では、CKD発症および進展に関わる危険因子について述べる。

CKD 発症および進行に関わる危険因子

茨城県での健康診断受診者10年間の追跡結果解析では、検診受診者で10年間の経過中にCKDのステージ1~2 (尿蛋白陽性) 発症の危険因子は、血尿、高血圧、耐糖能異常、糖尿病、脂質異常症、肥満、喫煙であった。一方、腎機能低下を示すCKDステージ3 (GFR 60 mL/min/1.73 m²未満) 以降に進展する危険因子としては、蛋白尿、血尿・蛋白尿、高血圧、脂質異常症、糖尿病治療

表 CKD 発症のリスク因子

可逆的な項目	非可逆的な項目
高血圧	加齢
耐糖能障害・糖尿病	男性
脂質異常症	腎疾患の家族歴
メタボリックシンドローム	急性腎不全後
肥満	尿路結石の既往
高尿酸血症	尿検査異常の既往
喫煙	
膠原病	
全身感染症	
尿道通過障害	
尿路結石	
前立腺肥大	

中、喫煙であった²⁾。これ以外にも膠原病、全身感染症、尿路系異常があげられる。また、このような可逆的な危険因子ではなく、加齢、男性、腎疾患の既往歴、家族歴、低出生体重など非可逆的な危険因子もある。これらの危険因子を表にまとめた。

以下に、おもな項目についてそれぞれ解説を加えていく。

1. 加齢

これまでの多くの住民検診の結果からも、加齢により尿蛋白、尿潜血の陽性率が上昇することが知られている³⁾。また、健常者において腎機能低下の最も大きな要因は加齢である。Imaiらの10年間に2回以上健診を受診している一般住民122,727例の解析結果によると、40歳代の成人で

eGFR が 50 mL/min/1.73 m² 以上の場合、腎機能低下速度は 0.36 mL/min/1.73 m²/year であった。これは検診での血清クレアチニン値をもとに算出されたものであるが、諸外国の腎機能悪化スピードよりも明らかに緩徐であり⁴⁾、日本人の加齢による腎機能の悪化についてはさらなる検討が必要である。また加齢に伴って高血圧、糖尿病、肥満、脂質代謝異常などが合併することにより動脈硬化への危険因子が重複し、さらなる GFR の低下を招くと同時に、貧血、高血圧、蛋白尿、電解質代謝異常等の出現頻度が増加するため GFR の低下が加速する。

2. 腎機能

CKD ステージの進行は当然のことであるが、末期腎不全への進行の危険性が上昇する。さらに CKD のステージ進行に伴い、腎機能の悪化スピードが上昇することが知られている。先述の Imai らの報告によると、eGFR 60~69 mL/min/1.73 m² 群を基準として 2 倍以上の GFR 低下スピードを示すのは、40~69 歳で 50 mL/min/1.73 m² 以下、70~79 歳では 40 mL/min/1.73 m² 以下であった⁴⁾。

3. 蛋白尿、血尿

CKD の定義に含まれているように、蛋白尿は末期腎不全の危険因子である。

末期腎不全をエンドポイントとした Iseki らの沖縄県の健診受診者 106,177 例の長期観察研究によると、観察期間 17 年で 420 人が末期腎不全に至った。登録時の試験紙法による検尿で、尿蛋白が多いほど末期腎不全の発症の危険率が高いことが明らかとなり、尿蛋白 1+ 以上であった住民の末期腎不全の危険率は 2.71 倍であった⁵⁾。これまでの多くの慢性腎疾患での検討においても、蛋白尿の程度が腎機能の悪化スピードと並行することが多く報告されてきている。

一方、血尿単独例で腎機能の低下することはまれであるが、血尿経過中に約 10% の症例で蛋白尿の出現をみる事が知られており、このような場合には IgA 腎症を含めた糸球体腎炎の発症が示唆され、蛋白尿と血尿の同時陽性は末期腎不全の

高い危険因子である⁶⁾。

腎機能別にみると、蛋白尿がある場合、1,000 人あたりの末期腎不全発症人数は Ccr < 50.2 mL/min で 86.8 人、Ccr 50.2~63.9 mL/min で 13.6 人、Ccr 64.0~79.3 mL/min で 8.3 人、Ccr > 79.4 mL/min で 7.9 人であった³⁾。一方、蛋白尿が少ない場合は Ccr < 50.2 mL/min であっても 1.2 人であった。以上から、蛋白尿がある場合、Ccr の低下は末期腎不全の危険因子といえるが、蛋白尿がない場合、軽度腎機能低下患者の末期腎不全の危険は高くないといえる。

4. 高血圧

高血圧は CKD を進行させる増悪因子であり、CKD が高血圧の原因ともなり密接な関係にある。男女問わず、血圧が高くなるにつれて CKD を発症する危険率は高まるとされ²⁾、また、メタ解析では、降圧の程度が大きいと GFR の低下速度が遅くなることが示されている⁷⁾。CKD 進行の抑制、ひいては CVD 発症のリスクの軽減のために血圧をコントロールすることは重要である。

5. 耐糖能異常

糖尿病性腎症は 1998 年から透析療法導入原疾患の第 1 位となり、その後も増加をたどっており、末期腎不全に至る原疾患として最も多い。さらに糖尿病性腎症以外でも耐糖能異常が、動脈硬化、高血圧の発症を通じ、CKD 発症ならびに腎機能の悪化スピードを速めること、さらには、十分な血糖管理により微量アルブミン尿を含めた蛋白尿の出現を抑制することが知られている。

6. 肥満、メタボリックシンドローム

肥満は、蛋白尿の発症と末期腎不全への進行に関連することが明らかとなっている。茨城県の 40 歳以上の健診データにおいて、男女ともに BMI ≥ 25 kg/m² は蛋白尿の危険因子であり、女性ではさらに腎機能の悪化の危険因子であることが示された¹⁾。肥満そのものが、軽度の蛋白尿を主とする腎病変や肥満関連腎症を引き起こすことがわかっているが、特に、内臓脂肪蓄積型肥満ではインスリン抵抗性、高インスリン血症を引き起こし、耐糖能障害や糖尿病の原因となるのみならず、高い

ンスリン血症は糸球体輸出細動脈の拡張作用を減弱させる結果、糸球体内圧上昇をもたらす腎障害進展に関与するとされる⁸⁾。

また、生活習慣の欧米化に伴い、肥満を基盤とした生活習慣病の重積であるメタボリックシンドロームが増加している。日本でも2003年にその診断基準（内臓脂肪の蓄積（ウエスト周囲径：男性 ≥ 85 cm, 女性 ≥ 90 cm）に加えて、脂質異常（トリグリセリド ≥ 150 mg/dLかつ/またはHDLコレステロール < 40 mg/dL）、高血圧（収縮期血圧 ≥ 130 mmHg, 拡張期血圧 ≥ 85 mmHg）、空腹時血糖 ≥ 110 mg/dLのうち2項目以上を満たす場合）が示され、心血管病変の危険因子として注目されているが、最近ではメタボリックシンドロームそのものがCKD発症の危険因子であることも明らかとなってきている。Ninomiyaらの久山町におけるCKDのない1,440人の健診受診者の5年間の追跡結果によると、CKD累積発症率はメタボリックシンドローム10.6%、非メタボリックシンドローム4.8%であり前者が有意に高かった。また、メタボリックシンドロームの構成因子が1項目以下の場合と比較し、構成因子が2, 3, 4と増えるにつれて、CKD発症の相対危険度は1.13, 1.90, 2.79と増加した。また、5年間のGFR低下率は、40~59歳では構成因子が4項目以上、60歳以上では3項目以上ある場合、1項目以下と比較して有意に低下していた⁹⁾。

YoshidaらのCKDステージ1および2の外來通院患者を対象とした研究によると、1年間のeGFR低下速度は -1.64 mL/min/1.73 m²であったが、蛋白尿： -2.13 mL/min/1.73 m²/year ($p=0.005$)、喫煙習慣： -2.06 mL/min/1.73 m²/year ($p=0.014$)、低HDLコレステロール血症（男性 < 40 mg/dL, 女性 < 50 mg/dL）： -1.95 mL/min/1.73 m²/year ($p=0.035$)、高血圧（収縮期血圧 ≥ 130 mmHg, 拡張期血圧 ≥ 80 mmHg）： -1.73 mL/min/1.73 m²/year ($p=0.045$) が加わることで、腎機能低下が有意に進行していた¹⁰⁾。CKD早期ステージにおいて、メタボリックシンドロームと関係の深い、蛋白尿、喫煙習慣、低HDLコレス

テロール血症、高血圧に対する治療介入が重要であることが明らかとなった。

7. 低出生時体重

国内外において小児CKDのエビデンスは不足しているなかで、Vikseらの、低出生体重児（10パーセントイル未満）は正体重児と比較して末期腎不全の危険率が1.7 ($p<0.001$)と有意に高かったという興味深い報告もあり、今後注目すべき項目である¹¹⁾。

おわりに

以上、CKD発症および進展の危険因子について本邦の研究を中心に述べた。CKD対策を効果的に進めていくには、これらの危険因子についての認識を高めて、早期介入につなげることが重要といえる。

文 献

- 1) Sarnak MJ, et al : Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease : a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* **108** : 2154-269, 2003
- 2) Yamagata K, et al : Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population : a 10-year follow up study. *Kidney Int* **71** : 159-166, 2007
- 3) Iseki K, et al : Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney Int* **49** : 800-805, 1996
- 4) Imai E, 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
- 5) Iseki K, et al : Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. *Am J Kidney Dis* **44** (5) : 806-814, 2004
- 6) Yamagata K, et al : Prognosis of asymptomatic hematuria and/or Proteinuria in men. High prevalence of IgA nephropathy among proteinuric patients found in mass screening. *Nephron* **91** : 34-42, 2002
- 7) Bakris GL, et al : Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes : a consensus approach. *Am J Kidney Dis* **36** : 646-661, 2000
- 8) Kambham N. Obesity-related glomerulopathy : an emerging epidemic. *Kidney Int* **59** : 1498-1509, 2001
- 9) Ninomiya T, et al : Metabolic syndrome and CKD in

5. CKD の診断

2) 腎機能評価

Assessment of renal function in CKD

守山敏樹

Key words GFR, イヌリンクリアランス, クレアチンクリアランス, シスタチンC

はじめに

腎臓は尿を生成する臓器であるが、より詳細には老廃物の排泄、水電解質バランスの調整、酸塩基平衡調整、血圧調節、内分泌機能（エリスロポエチン、レニン、活性型ビタミンD₃等）などを果たしている。「腎機能」は臨床的には糸球体濾過と尿細管機能に分けられるが、腎の荒廃、全体的な障害の程度は糸球体濾過量（GFR）の低下となって現れるため、これをもって腎機能とすることが通常である。CKDの病期分類もGFR（もしくはその推計値）によってなされている。

GFRを反映する血液生化学データは血清クレアチニンと尿素窒素であるが、GFRへの依存度が高いのは血清クレアチニンであり、日常臨床においては血清クレアチニン値の増加でGFRの低下を認識する。しかし、クレアチニン値による直感的な腎機能の程度と実際のGFRの間にはしばしばギャップが存在する。これは、血清クレアチニン値を規定する因子が、1) クレアチニン排泄能（GFR+尿細管分泌量）、2) クレアチニン産生量（筋肉量に比例する）、と複数のためである。そこで、血清クレアチニン値と年齢、性別からGFRを推算する式が考案されている。このGFR推算式については、本特集の堀尾論文に詳述されているのでここでは述べない。

クリアランスの概念およびGFR

クリアランスとは、単位時間における血漿からの特定物質の除去を定量的に取り扱う概念で、その物質の除去量を直接示すのではなく、当該物質を取り除かれた（除去処理を受けた）血漿量で表示するものである。

腎の原尿生成能、すなわちGFRは、「単位時間あたりに糸球体で濾過された血漿量」であり、健康成人ではおおよそ1分間あたり100 mL、1日（24時間）では144 Lである。GFRは、糸球体で完全に濾過され、その後尿細管では分泌も再吸収もされない物質のクリアランスで表される。このような条件を満たす物質として、外因性物質としてはイヌリン、内因性物質としてはクレアチニンが知られており、GFR測定に用いられる。

腎クリアランスは単位時間あたりの排泄量と血漿濃度より算出される。

$$\text{腎クリアランス} = \text{単位時間あたりの尿中排泄量} / \text{血漿濃度}$$

血漿濃度は蓄尿した時間中の平均値を用いる。外因性物質の負荷時には、血中濃度を一定に保つ点が技術的には問題となる。内因性物質で血中濃度が一定と想定される場合は、短時間クリアランス法では蓄尿の中間血漿濃度を、24時間蓄尿法では早朝空腹時血漿濃度を用いる。

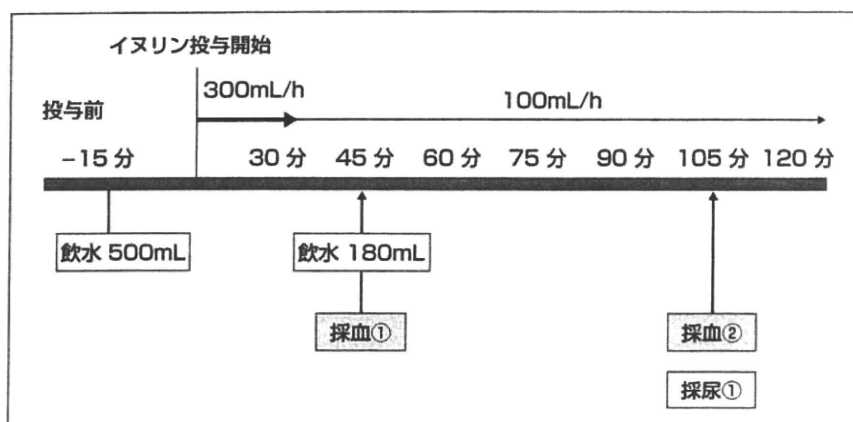


図 イヌリンクリアランス簡易法

- 1) 45分後に完全排尿（多少時間が遅れても可）
排尿時に採血
- 2) 60分蓄尿を目安に尿意があった時点で採尿
採尿時に採血
- 3) 蓄尿時間を正確に記録
- 4) イヌリンの平均血中濃度は簡便には2点の採血の平均を用いる。

腎機能検査の実際

1. イヌリンクリアランス (Cin)

イヌリン (inulin: in) は、植物由来のフルクトースからなる電荷をもたない分子量およそ5,000の多糖類である。生体には存在せず、無害であり、静脈内投与されると血漿から糸球体で完全に濾過され、尿細管で分泌、再吸収を全く受けず尿中に排泄される。すなわち、血漿イヌリン濃度 (Pin) = 原尿イヌリン濃度であり、尿に排泄されたイヌリン量 = 糸球体濾過されたイヌリン量である。したがって、単位時間（通常1分間）あたりに糸球体濾過を受けるイヌリン量 = 単位時間あたりの GFR × 糸球体濾過液のイヌリン濃度 = 単位時間あたりのイヌリン尿中排泄量 (= 尿中イヌリン濃度 (Uin) × 尿量 (UV)) となり、

$$\text{GFR (mL/min)} \times \text{Pin (mg/dL)} = \text{Uin (mg/dL)} \times \text{UV (mL/min)}$$

$$\text{GFR (mL/min)} = \text{UV (mL/min)} \times \text{Uin/Pin}$$

となる。

以上から、Cin が GFR 測定の gold standard である。近年、イヌリンの酵素法による測定が確立

し、また分子量のそろった高品質の国産イヌリンが2006年に認可され（イヌリード注）、これを用いた静注法による精密腎機能測定法が保険収載され臨床の場で実施可能となっている。

イヌリンクリアランスの標準法では、イヌリンの持続静注下に30分間隔で3回腎クリアランスを測定する。ブランク用の採血、採尿も含めて8検体を要し、15分ごとの採血採尿が必要であり、煩雑である。このため、蓄尿時間を1時間に延長し、1回のクリアランスにて実施する簡易法も考案された (図)¹⁾。簡易法は標準法との比較においても、臨床的に問題となる差を示さないことが報告されており、簡易法を用いたイヌリンクリアランス検査のさらなる普及が期待される²⁾。

簡易法ではブランクの採血採尿を省いている。酵素法によるイヌリン測定ではイヌリンをフルクトースに変換し、そのフルクトースを測定している。そこで、イヌリン投与前（ブランク）の血中フルクトースを最小限とするため、クリアランス実施前のフルクトース含有食品（ジャム、甘味料等）摂取を避ける必要があり、絶食条件の遵守が重要となる。実測イヌリンクリアランスを求め、体表面積 1.73 m²あたりの補正を行う。具体的に

は、下記の式から個人の体表面積 A を算出し、(1.73 m²/体表面積 A) を掛けて体表面積を施して評価することとなる。

Doboirの式

$$A = \text{体重(kg)}^{0.425} \times \text{身長(cm)}^{0.725} \times 7184 \times 10^{-6}$$

なお、薬物投与量調整のために腎機能の評価する際には、個人の腎機能実測値またはそれに準じるものを使用すべきであることに留意する必要がある。ただし、標準的な体格の個人では1.73 m²に補正されたeGFR値を使用することは実用上問題ない。

2. 腎血漿流量・腎血流量測定

パラアミノ馬尿酸 (PAH) は、糸球体濾過と近位尿細管からの分泌によって1回の腎臓通過で血漿から完全に除去される。よって、PAHクリアランス (C_{PAH}) は腎血漿流量 (renal plasma flow: RPF) を表す。

$$\text{RPF} = \frac{C_{\text{PAH}} = \text{尿中PAH濃度}(U_{\text{PAH}}) \times \text{尿量}(V)}{\text{血漿PAH濃度}(P_{\text{PAH}})}$$

腎血流量 (renal blood flow: RBF) はRPFとヘマトクリット値 (Ht, %) から算出する。

$$\text{RBF} = \text{RPF} \times [100 / (100 - \text{Ht})]$$

正常値はおよそ500 mL/分であり、加齢とともに低下し、80歳で60~70%程度となる。

3. クレアチンクリアランス (Ccr)

クレアチン (Cr) は、筋肉中に一定量含まれるクレアチンから肝臓において非酵素的に脱水を受け産生される分子量113の物質である。クレアチニンの産生量は個人の筋肉量に比例する。クレアチニンは血中では蛋白とは結合せず、したがって自由に糸球体から濾過され、また尿細管での再吸収は受けず (わずかに分泌される)、内因性CcrはGFRの指標として臨床の場でよく用いられる。通常は24時間尿を用いるが、外来などでは2時間法で測定されることもある。昼間の方が夜間よりGFRが多いため、昼間の短時間蓄尿法では24時間蓄尿法より20%程度高い値が得られる。Ccrを

正しく求めるためには正確な蓄尿が欠かせない。ポイントは全量採取および、尿量の正確な測定である。24時間蓄尿法で得られた値を評価する際には、クレアチニンの総排泄量が被検者の体格に見合ったものであるかに注意を払う。体格(筋肉量)が変化しない限り、同一個人の日クレアチニン排泄量は、腎機能低下が緩やかに進行する過程では一定であるので、蓄尿のたびにクレアチニン排泄量の変動が大きい患者の場合には蓄尿方法に問題があると考えられ、改めて指導することが必要である。

なお、24時間蓄尿では食塩や蛋白質摂取量の推定など、腎疾患患者の治療・管理に有用な情報が得られるため、可能であれば定期的の実施し、結果を治療に反映させていくことが望ましい。

Ccr算出、食塩、蛋白質摂取量推定に用いる。

<ul style="list-style-type: none"> ・ Ccr (mL/分) = (尿中Cr × 尿量 (mL/日)) / 血清Cr / 1,440 ・ 蛋白質摂取量 (g/日) = [(尿中尿素窒素排泄量 (g/日) + 0.031 × 体重 (kg))] × 6.25 + 尿蛋白質量 (g/日) ・ 食塩摂取量 (g/日) = 尿中Na排泄量 (mEq/日) / 17

Ccrの問題点、注意点

1. クレアチニンの測定法

クレアチニンの測定法には、酵素法とJaffe法の2種類がある。酵素法はより正確な測定法であり、わが国では最近スタンダードとなっている。一方、Jaffe法は、ブドウ糖、ケトン体、アスコルビン酸などの還元物質やセファロスポリン系抗生物質などクレアチニン以外の物質も測り込むので、酵素法による測定値と比較して平均0.2 mg/dL程度高値となる。尿中クレアチニンの場合はこの誤差はほとんど影響を与えないが、酵素法で0.6 mg/dLである血清クレアチニン値がJaffe法で0.8 mg/dLとなった場合、Ccrは本来の値の75%と過小評価されることになる。過去の

表 血清クレアチニン値から Ccr を推算する式

1. 成人

・ Cockcroft and Gault

男性 $Ccr = ((140 - \text{age}) / \text{Scr}) \times \text{BW} / 72$ 女性 $Ccr = ((140 - \text{age}) / \text{Scr}) \times \text{BW} / 72 \times 0.85$

・ Horio ら

男性 $Ccr = (33 - 0.065 \text{age} - 0.493 \text{BMI}) \times \text{BW} / \text{Scr} / 1.44$ 女性 $Ccr = (21 - 0.030 \text{age} - 0.216 \text{BMI}) \times \text{BW} / \text{Scr} / 1.44$

2. 小児

Counahan ら

 $0.4 \times \text{Ht (m)} / \text{Scr}$

age: 年齢, Scr: 血清クレアチニン, BW: 体重, BMI: body mass index, Ht: 身長

データとの比較などでは、クレアチニン測定法による違いが存在し得る点に留意する。

2. Ccr と GFR の乖離

クレアチニンは糸球体濾過に加えて尿細管からも一部分泌されるため、Ccr は真の GFR より高値となる。実際に Ccr は同時測定した Cin より 30% 程度高値となり、 $Cin = 0.715 \times Ccr$ の関係が知られている³⁾。

特に、腎機能低下時には尿細管分泌の相対的な関与が増えるため、 $GFR < 40 \text{ mL/min}$ では $Ccr / GFR = 1.92$ との報告もある。これは Ccr を過小評価する（血清クレアチニンを過大評価する）Jaffe 法による報告であり、酵素法ではもっとその乖離は増大することが予想される。シメチジンは尿細管でのクレアチニン分泌を競合阻害するため、その投与により Ccr は GFR とほぼ等しくなるが、腎機能低下時にあえてシメチジンを投与するのは問題があり、実際には行われぬ。

血清クレアチニンからの Ccr 推定

Ccr は正しく測定されれば、臨床の場では最も簡便で比較的正確な GFR の評価法である。しかし正確な蓄尿はしばしば困難で、得られた結果が不正確なため病態に即さない場合もみられ、また蓄尿自体が煩雑なため外来診療では敬遠される傾向にある。

Ccr は単位時間あたりの尿中クレアチニン排泄量を血清クレアチニンで除して求められる。尿中

クレアチニン排泄量（＝クレアチニン産生量）は筋肉量で規定されるため、短～中期的には大きな変動はなく、血清クレアチニンの上昇に伴って Ccr (GFR) は逆数的に減少することになる。腎機能の指標として血清クレアチニン値が用いられるのはそのためであるが、問題点の一つとして、体格（筋肉量）には個人差が大きく、それゆえ血清クレアチニンの基準値（健常人の 95% が含まれる範囲）は、腎機能と筋肉量という 2 つの要素で決定されてくるため、クレアチニン値が基準値内にあることが必ずしも腎機能が基準値内（≈正常）にあることを意味しない。

血清クレアチニンから Ccr を推定するには、個人の尿中クレアチニン排泄量を規定する筋肉量を推定する必要がある。筋肉量を規定する因子として年齢、性別、身長、体重が考えられ、これらを反映したクレアチニン排泄推定値と血清クレアチニンから Ccr を推定する計算式が考案されている（表）。よく知られているものとして Cockcroft の推算式があるが⁴⁾、この式では加齢によるクレアチニン排泄の低下が、日本人における実際のデータより強調されているため、壮年期ではよい推計値を与えるものの、高齢者で実際より低い推計値となることが指摘されている。Horio ら⁵⁾は日本人のデータをもとに推算式を考案している。また、小児では Ccr は身長に比例するとの仮定で推算されている。

シスタチン C

シスタチン C は内因性 cysteine proteinase inhibitor の一種で、あらゆる有核細胞からコンスタントに産生される、分子量約 13 kDa の蛋白質で、血中では単独で存在し、糸球体から自由に濾過されほぼすべてが近位尿細管で再吸収され分解・代謝される。この特性から血清シスタチンは優れた GFR マーカーとして認識され、3 カ月に 1 回の測定が保険適用となっている。ただし、シスタチン C は血清クレアチニン 2.5 mg/dL 以上では上昇が腎機能低下との相関が少なくなり、腎機能を反映しない点に留意する。すなわち、慢性腎不全診療においてその測定の意義はあまりないといっている。

血清シスタチン C は腎機能以外にも、急激な体液量の変化や産生速度により影響を受ける。血清シスタチン C は高濃度の副腎皮質ステロイドや甲状腺機能亢進状態で増加し、甲状腺機能低下で減少する。炎症が血清シスタチン C 濃度に影響するとの意見もあるが、それほどの変化はないとされている⁶⁾。なお、尿中に排泄されたシスタチン C は近位尿細管障害を反映するもので、糸球体濾過量とは無関係である。

シスタチン C を組み込んだ eGFR 推算式も開発は試みられているが、現時点ではシスタチン C 測定は国際標準品がないこともあり、各種キットによる測定の標準化が未整備であり、わが国におけ

るシスタチン C の CKD 診療における活用は今後の課題である。

まとめ

慢性腎疾患の病期分類、治療方針決定にあたって最も重要かつ基本的な指標である糸球体濾過量 (GFR) につき、その概念と評価法の実際について記した。

文献

- 1) Horio M, Imai E, Yasuda Y, Hishida A, et al : Japanese Equation for Estimating GFR : Simple sampling strategy for measuring inulin renal clearance. *Clin Exp Nephrol* **13** (1) : 50-54, 2009
- 2) Horio M, Yasuda Y, Takahara S, Imai E, et al : Comparison of a simple and a standard method for inulin renal clearance. *Clin Exp Nephrol* 2010 Jul 28 (Epub ahead of print)
- 3) Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, et al : Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR : Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* **53** (6) : 982-992, 2009
- 4) Cockcroft DW, Gault MH : Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* **16** : 31-41, 1976
- 5) Horio M, Orita Y, Manabe S, Sakata M, et al : Formula and nomogram for predicting creatinine clearance from serum creatinine concentration. *Clin Exp Nephrol* **1** : 110-114, 1997
- 6) Waikar S, Liu K, Chertow G : Diagnosis, epidemiology and outcome of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* **3** : 844-861, 2008

3. AKIの診断

2) 腎機能評価

Assessment of renal function in AKI

守山敏樹

Key words 血清クレアチニン, 血清尿素窒素, シスタチン C, RIFLE, AKIN

はじめに

AKIという概念は、ICU管理や、心血管手術後、造影剤投与後の患者群で、0.3~0.5 mg/dL程度あるいは25~50%程度の比較的軽微とみなされ得る血清クレアチニン (Cr) 上昇が予後不良因子となることが明らかとなったことから、急性腎不全として血液浄化療法の対象となる「腎不全」状態には至らない腎障害を対象として早期発見、治療介入することの意義を明確にするために提唱された。これはCKDという概念が、軽度の腎機能低下であっても心血管疾患や死亡のリスクが上昇するという事実をふまえてその予防、回避を目的として確立された経緯と類似するといえる。CKDに対応する急性腎臓病はAKDと考えられるが、その一部分をAKIとしてとらえているようであり、今後これらの定義・分類がより明確となっていくことを期待したい。

AKIのステージ分類

2004年にAcute Dialysis Quality Initiative (ADQI)によってRIFLE criteria (Risk, Injury, Failure, Loss, Endstage kidney disease)が、2007年にはAcute Kidney Injury Network (AKIN)からRIFLE criteriaを改変したAKIN criteriaが公表された(表)。これらの分類は、施設や年齢、基礎疾患に関わらず使用可能であり、簡便かつ感度よくAKIを評価できることを意図して作られて

いる。両者とも、腎機能変化と尿量変化の2パラメータでの評価・分類となっている。この2つのパラメータが違うステージにある場合は、より悪い方でステージ決定する。

RIFLE criteriaは腎機能変化において、血清Crの変化と糸球体濾過量(GFR)の変化の両者が記載されているが、ここで気付く問題点を以下に記す。たとえば、RiskのステージでCr上昇150~200%以上もしくはGFR低下25%以上とされるが、前者の状況となるには、GFR低下は50%かそれ以上が想定されることより、記載されたCr上昇のレベルとGFR低下の程度には整合性が欠けている。また、実用上の問題として、GFRの評価にはイヌリンクリアランス等の精密検査が必要であり、重症患者の診療にはなじまない。これらの問題点をふまえてか、AKINではGFR変化の記載は採用されていない。

AKIにおける腎機能評価に必要なこと

上述のように、AKIのステージ分類において、腎機能評価指標として血清Cr上昇が用いられている。一方、AKIの早期診断に有用な腎機能評価法としては、1) GFRの低下を早期に検出し得る検査、2) 腎機能低下を招来し得る尿細管障害を反映する内因性物質、が必要である。また、もう一つの重要な視点として、3) AKIの原因を判別し得る評価法も、有用性が高く確立が望まれるところである。また早期診断ではないが、4) 血液浄化

表 RIFLE および AKIN 分類

RIFLE Stage	血清 Cr 上昇, その他 (RIFLE)	尿量減少 (RIFLE, AKIN 共通)	血清 Cr 上昇, その他 (AKIN)	AKIN Stage
Risk	≥150~200%もしくは GFR 低下>25%	6 時間を超える乏尿 (<0.5 mg/kg/時)	≥0.3 mg/dL 上昇もしくは ≥150~200%	1
Injury	>200~300%もしくは GFR 低下>50%	12 時間を超える乏尿 (<0.5 mg/kg/時)	>200~300%	2
Failure	>300%もしくは GFR 低下>75%もしくは ≥4 mg/dL かつ ≥0.5 mg/dL 上昇	24 時間を超える乏尿 (<0.3 mg/kg/時) もしくは 12 時間を超える無尿	>300%もしくは ≥4 mg/dL かつ ≥0.5 mg/dL 上昇もしくは透析導入	3
Loss	4 週を超える腎不全			
ESRD	3 カ月を超える腎不全			

療法開始のタイミングをとらえる評価法も臨床的価値が高い。

ここでは、1) に関しては GFR の変化を評価するにあたっての血清 Cr の意義と問題点、シスタチン C の意義を記述する。2) はバイオマーカーとしての考え方であり他稿に譲る。また、3) では腎前性急性腎不全と腎性急性腎不全の鑑別について述べる。4) に関して、血清尿素窒素の意義を述べる。

血清 Cr

GFR を推測する目的で最もよく用いられる血清検査項目は、いうまでもなく血清 Cr である。AKI ではわずかな血清 Cr の上昇が予後との関連を有することが認識されており、前述したように RIFLE 分類、AKIN 分類でも血清 Cr 上昇の程度をもって重症度判定に用いている。GFR の急激な低下時においてみられる血清 Cr の挙動についての注意点を記す。

1. 急激な GFR 低下が発症した際に、血清 Cr 上昇は 1~2 日遅れる

血清 Cr は、急激に腎機能が低下する場合には「蓄積した老廃物」の指標であるため、腎機能低下発症より Cr 上昇は数日遅れる。たとえば、成人の一日 Cr 産生は約 1 g であり、全く排泄がなくとも、体重 60 kg (体液量 36 L) では血清 Cr は 3

mg/dL/日程度の上昇にとどまる。すなわち、AKI において、血清 Cr は採血時点の GFR を反映するものではなく、したがって CKD 診療で広く用いられる GFR 推算式 (日本人用、MDRD 式、CKD-EPI 等) や、クレアチニンクリアランスを推算する Cockcroft-Gault 式などは腎機能が急速に変化する状況では腎機能推算には適さない。

2. AKI では血清 Cr のわずかな上昇が GFR の高度低下の現れであることがある

血清 Cr の増加率は GFR の定常状態、産生率、尿細管分泌、分布容積などによって規定される。Cr は筋肉由来のクレアチンが肝臓で非酵素的に脱水されることで形成されるため、重度の肝機能障害や、筋肉量低下が存在すると、Cr 産生が減少する。AKI を発症する重症患者では肝機能障害がしばしば合併し、また高齢者も多いため筋肉量低下も著明であることはまれでなく、Cr 産生低下の可能性が高い。また、敗血症でも Cr 産生が低下することが動物実験で示されている。その機序の一つに、クレアチン→Cr の変換が敗血症に伴う低体温下で減少することが想定されている。また、心疾患術後などの循環動態不安定で急速な体液貯留が発生する病態では Cr の分布容積が増加し、腎機能低下に伴う血清 Cr 濃度増加が相殺される可能性もある。

以上のことから、AKI が発症する重症患者にお

いては、血清 Cr は定常状態で想定される GFR と比較して、過小評価となっている可能性が高く、またその変動率も患者の全身状態により一定せず、わずかな血清 Cr 上昇の背後に大きな GFR 低下が存在する可能性を常に念頭に置く必要がある。また、0.3~0.4 mg/dL 程度の血清 Cr 増加が存在すると、Cr 変化のない場合に比べて死亡の危険度が 1.7 倍となるとも報告されている¹⁾。

3. AKI でのより高い血清 Cr 値はパラドキシカルに良好な予後と関連する可能性がある

一方、AKI における高い血清 Cr 値がよい生存率と関連する、との報告もみられる²⁾。その背景因子として最も受け入れられている考え方は、1) CKD がすでに存在する患者に AKI が発症した場合、ベースラインの血清 Cr が高いため、Cr の絶対値は上昇しやすいが、腎代替療法を開始した時点で、今回のエピソードで新たに生じた腎障害は相対的に軽い可能性がある、という説である。それ以外に、今後検証が必要と考えられる仮説を記す。2) 高い血清 Cr は筋肉量が多いことを反映しており、そういった患者では全身状態がよいことが期待される、3) 腎代替療法を必要とする時点で血清 Cr が低いケースは、体液量過剰を伴っている可能性があり、そのことが予後を悪化させる要因となっているのではないかと、また、4) 上述した血清 Cr 上昇速度が鈍いと想定される筋肉量の少ない、体液量過剰、肝障害、敗血症などを伴った重症患者で腎代替療法開始が遅れる可能性がある、これらの患者の予後をさらに悪化させている。

シスタチン C

シスタチン C は内因性 cysteine proteinase inhibitor の一種で、あらゆる有核細胞からコンスタントに産生される、分子量約 13 kDa の蛋白質で、血中では単独で存在し、糸球体から自由に濾過されほぼすべてが近位尿細管で再吸収され分解・代謝される。この特性から、血清シスタチン C は優れた GFR マーカーとして認識され、保険適用となっている。

血清シスタチン C は腎機能以外にも、急激な体

液量の変化や産生速度により影響を受ける。血清シスタチン C は高濃度の副腎皮質ステロイドや甲状腺機能亢進状態で増加し、甲状腺機能低下で減少する。炎症が血清シスタチン C 濃度に影響するとの意見もあるが、それほどの変化はないとされている¹⁾。なお、尿中に排泄されたシスタチン C は近位尿細管障害を反映するもので、GFR とは無関係である。

いくつかの報告から、血清シスタチン C は AKI において GFR の低下を検出する特性が血清 Cr より優れると考えられるが、一方血清 Cr や血清尿素窒素と同様の診断的価値とする報告もあり、評価は一定しない³⁾。また、現時点ではシスタチン C 測定は各種キットによる測定の標準化が未整備であり、この点は今後の普及にとって課題である。

腎前性と腎性の鑑別

この目的のためにはナトリウム分画排泄率 (fractional excretion of sodium : FENa) が最も重要である。腎前性では Na は in-out のバランスが保たれる方向であるが、尿細管壊死をきたした腎性 AKI では Na 再吸収が低下し、排泄率が上昇する。尿 Na 濃度や尿浸透圧が用いられることもあるが、乏尿状態では腎前性 AKI でもこれらが高くなり得るので、可能な限り FENa を用いる。

なお、FENa も食塩摂取量、体液量や GFR に応じて 0.1~1% まで変動し得る点に注意する。たとえば、GFR 正常 (たとえば 140 L/day) であれば、100 mEq 程度の日 Na 排泄量 (= 摂取量) は FENa では約 0.5% に相当するし、GFR がその 50% 程度まで低下すれば FENa は 1% となる。これらを勘案して、FENa が 0.1~1% では腎前性 AKI を、1% を超える場合には腎性 AKI を考える。

一方、AKI でよく用いられるループ利尿薬使用下では Na が強制的に排泄されるため、FENa が高値となる。この状況下では尿素窒素分画排泄率 (FEur) が参考になるとされる。近年反論も発表されているが、それでもその使用は考慮に値すると思われる⁶⁾。FEur < 35% で腎前性、FEur > 35% で腎性と判断する。

血清尿素窒素

尿素窒素は1773年にヒトの尿中で見出された物質で、腎臓病分野で最も古いバイオマーカーといわれてよい。しかし、腎機能(GFR)を推測するには適しているとはいいがたく、血清尿素窒素値はGFR以外にも蛋白質摂取量、異化状態、体液量、上部消化管出血、副腎皮質ステロイド使用などによって影響される。一方、尿素窒素それ自体は最も無害な窒素化合物といってもよく、尿毒症の原因物質ではないこともよく知られている。しかし、血清尿素窒素の上記の特性は、AKIなどの全身性の重症患者の状態を総合的に反映するものとして有用と考えられており、予後推測にしばしば用いられる⁴⁾。

AKIにおいて腎代替療法(RRT)を開始するタイミングは予後を左右するものとして重要と考えられる。RRT開始の基準は確立されておらず、実際の臨床現場では担当医の経験によるところが大きい。緊急透析が必要な状況、すなわち利尿薬抵抗性の肺水腫・心不全、高度の高K血症(>6 mEq/Lなど)、コントロール困難な酸-塩基平衡異常(動脈血pH<7.15など)、症候性/高度の尿毒症では速やかなRRT開始が必要である。血清尿素窒素をRRT開始基準の目安として用いる場合、近年のAKIデータベース(PICARD)の二次解析から、ベースラインの血清尿素窒素値が76 mg/dLを超えてからのRRT開始で有意に死亡率が高いことが示されており⁵⁾、基準を考えるうえで参考になるものといえる。

おわりに

本稿ではAKIの腎機能評価について、現在保険診療で用いられる検査項目の使い方について述べたが、これら指標の問題点、解釈にあたっての留意点に重点をおいた記述となった。AKIへの早期介入にあたっては新たなバイオマーカーの創出・導入が不可欠であり、この分野の発展を期待したい。

文献

- 1) Waikar S, Liu K, Chertow G: Diagnosis, epidemiology and outcome of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* **19**: 844-861, 2008
- 2) Cerdá J, Cerdá M, Kilcullen P, Prendergast J: In severe acute kidney injury, a higher serum creatinine is paradoxically associated with better patient survival. *Nephrol Dial Transplant* **22**: 2781-2784, 2007
- 3) Perianayagam MC, Seabra VF, Tighiouart H, Liangos O, et al: Serum cystatin C for prediction of dialysis requirement or death in acute kidney injury: a comparative study. *Am J Kidney Dis* **54** (6): 1025-1033, 2009
- 4) Waikar S, Bonventre J: Can we rely on blood urea nitrogen as a biomarker to determine when to initiate dialysis? *Clin J Am Soc Nephrol* **1**: 903-904, 2006
- 5) Liu KD, Himmelfarb J, Paganini E, Ikizler TA, et al: Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* **1** (5): 915-919, 2006
- 6) Pépin MN, Bouchard J, Legault L, Ethier J: Diagnostic performance of fractional excretion of urea and fractional excretion of sodium in the evaluations of patients with acute kidney injury with or without diuretic treatment. *Am J Kidney Dis* **50** (4): 566-573, 2007

14) コレステロール塞栓症と急性腎傷害 (AKI)

Cholesterol crystal embolization and acute kidney injury

木村 浩 渡辺 毅

Key words | cholesterol crystal embolization, acute kidney injury

はじめに

コレステロール塞栓症は、動脈壁のアテローム粥腫が何らかの原因で崩壊することにより、その構成成分であるコレステロール結晶が飛散して全身の末梢小血管を塞栓する全身性微小塞栓症である。腎臓は主要な障害臓器であり、虚血性腎症の一つと位置付けられている。近年の動脈硬化性疾患の増加に伴い、その重要性が認識されている。

本稿ではコレステロール塞栓症と、それに伴う急性腎傷害 (AKI) について概説する。

コレステロール塞栓症の成因と症候

疫学的には60歳以上の男性に多く、危険因子としては高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙、および冠動脈疾患や末梢動脈疾患、腹部大動脈瘤の既往歴・治療歴などがあげられる。

発症には医原性の要因が関与することが多く、その大部分は血管内カテーテル操作や心血管手術などの心血管手技であり、心臓カテーテル検査や経皮的冠動脈形成術後の約1.4~2%に発症するとされる。しかし、誘因となる既往歴がない状態で本症と診断される例も20%前後にみられる¹⁾。

臨床症状としては、障害される臓器、コレステロール結晶の大きさや量により多様な病状を呈し、また誘因となる検査や治療から数週間~数カ月後に突然もしくは段階的に発症するため診断は困難である。障害を受けやすい臓器としては腎

臓、皮膚、脾臓、消化管、心筋、骨格筋などがあげられ、そのうち腎臓は50%と頻度が高い²⁾。理由として、解剖学的に腎動脈は大動脈から大量の血流(体循環の1/5)が直接流入し、粥状硬化巣の崩壊の影響を直接的に受けやすいためである。

腎臓においては、腎動脈分岐部より上流からのコレステロール結晶が弓状動脈、小葉間動脈、細動脈、糸球体毛細血管に塞栓することで発症する。病態としては、コレステロール結晶による細動脈の閉塞による循環障害だけではなく、塞栓によって生じる局所の炎症反応や、免疫学的機序を介した血管炎に類似する障害が主たるものである。

そのため、臨床症状の発現までに時間的なばらつきが生じ、腎機能障害については発症形式により3種類に分類される。1つ目は誘因となる血管内操作から1週間程度で急激に腎機能障害を生じるAKIのタイプ、2つ目は数週間にかけて段階的に腎機能障害を生じる亜急性のタイプ、3つ目は緩徐な経過で腎機能障害を生じるタイプである。臨床的には亜急性のタイプが半数程度を占めて最も多く、次いでAKIのタイプが多い。

皮膚障害は34%に認められ、四肢末端の血色不良、足趾のチアノーゼ(blue toes)、網状皮斑(livedo reticularis)などがあり、コレステロール塞栓症の初期症状である。網状皮斑はたとえ軽微であっても、後に虚血性の疼痛や間欠性跛行、腓腹筋痛などの重い随伴症状を伴うことが多い。また進行例では、潰瘍化や壊死など高度な動脈閉塞

性疾患を思わせる皮膚症状があるにも関わらず、足背動脈など比較的太い動脈の拍動が保たれていることが疾患特異的である²⁾。

消化管の障害は腸管虚血の程度により、腹痛や下痢が惹起され、およそ10%程度では消化管出血も認められる³⁾。内視鏡などの所見は非特異的であり、診断は困難である。

その他、虚血に伴う壊死性膵炎や巣状の肝細胞壊死、胆嚢炎、胆管炎なども認められることがある。

診 断

患者背景、心血管手技、症状（腎、腎外）などから疑うことができるが、多彩な症状を呈するため診断が困難な場合も多く、生前の診断率は12%という剖検例の報告もある⁴⁾。

検査所見としては、白血球増多やCRPの上昇、血沈亢進などの炎症所見や、血清クレアチニンの上昇などの腎機能障害、免疫学的機序を示唆する好酸球増多⁵⁾、補体低下などが認められる。好酸球の増加は高率に出現し、腎機能障害と好酸球の増加から本症が疑われることもある。

尿所見は血尿、白血球尿、好酸球尿、顆粒円柱などを認めることもあるが比較的乏しい。また60%程度の症例で蛋白尿が認められ、大量となることはまれであるが、ときとしてネフローゼレベルの蛋白尿を認める場合もある。

組織所見では、コレステロール結晶は55～200 μm の直径で、主に末梢の100～300 μm 程度の動脈を塞栓する。腎血管では小葉間動脈レベルに相当し、血管内のコレステロール結晶は両端を血管壁に接して配列する針状の空隙として観察され、周囲への炎症細胞浸潤が認められる。

確定診断には皮膚生検や腎生検などで組織学的に動脈内にコレステロール結晶を確認することが必要であるが、臨床経過から急性腎不全、四肢末梢の塞栓症状などの臨床症状が揃っていれば、組織所見がなくても診断は可能とされている。

AKI としてのコレステロール塞栓症： 造影剤腎症との鑑別

コレステロール塞栓症によるAKIは、血管内操作後の腎障害として発症することが多いため、特に造影剤腎症との鑑別が重要となる。造影剤腎症は通常、造影剤使用の24～48時間後に血清クレアチニンが上昇し始め、3～7日後にピークとなり、10～14日後に前値に戻る。またほとんどが無症候性、非乏尿性、可逆性であるが、糖尿病、高齢、脱水などの造影剤腎症のリスクが高い患者などでは造影剤投与後に乏尿となり、重篤なAKIを発症する場合もある。このような場合の尿所見は急性尿細管壊死のパターンとなる。

これに対し、コレステロール塞栓症では誘因となる手技の後、1週間以上、ときには数カ月してから発症し、2週間以上腎機能障害が持続する。

その他の鑑別としては腎前性急性腎不全、薬剤性腎障害、多発性血管炎、横紋筋融解症など、さまざまなものがあげられる。

治 療

本症には確立された治療法はなく、発症（再発）回避と対症療法が中心となる。組織の虚血性障害の進行の防止、コレステロール結晶の再流出防止が重要で、具体的には抗凝固療法中止、血管内カテーテル操作や心血管手術などの回避、血圧、血糖のコントロール、動脈壁にプラークの安定化を狙ってHMG-CoA阻害薬の投与、急性腎不全の治療としての利尿剤や、積極的な血液透析による体液コントロール、経静脈的な栄養管理などを実施する。

全身状態の悪化や炎症反応の上昇、新たな塞栓症状などの病態が進行する症例に対しては、炎症反応や免疫反応の抑制を狙った副腎皮質ステロイドの投与や血漿交換療法が試みられてきた。症例報告レベルでは、ステロイド療法ならびにステロイドと血漿交換の併用療法の有効性を示す報告が散見される⁶⁻⁹⁾一方で、最近の症例対照研究ではステロイドによる腎機能の改善効果は示されず、

表 コレステロール塞栓症に対する内科的治療に関する主な報告

報告者	対象	治療	結果
Hasegawa M, et al (文献 6)	亜急性の経過で腎不全に至ったコレステロール塞栓症 5 症例	4 症例で血漿交換を併用, 3 症例ではプレドニゾン (PSL) 30 mg/日 (約 0.6 mg/kg/日) で加療	血漿交換と積極的なステロイド治療により 3 症例を救命。そのうち 1 例は維持透析となったが, 2 例では Cr 2.1 mg/dL, 1.9 mg/dL と安定した。2 例は多臓器不全で死亡。
Stabellini N, et al (文献 7)	コレステロール塞栓症に伴う AKI と診断された 7 例	PSL 40 mg/日を静注で 4 日間治療を開始し, 1 週間で 0.4~0.5 mg/kg/日まで減量。以後は数カ月の単位で PSL は漸減中止	腎機能は速やかに改善, その他の臨床症状も改善を認めた。
Sugimoto T, et al (文献 8)	CABG 後に AKI と診断された 75 歳, 男性	メチルプレドニゾン (mPSL) 125 mg/日を 3 日間の後, PSL 30 mg/日 で加療	皮膚症状は劇的に改善, 腎機能も改善し透析を離脱した。
Nakayama M, et al (文献 9)	コレステロール塞栓症による AKI と診断された 7 例 (平均年齢 69 歳)	経口 PSL 15~20 mg/日の投与を 2~4 週間, その後 2~4 週間かけて 5 mg ずつ漸減し 5 mg/日を維持量とした。PSL 減量中に再発した場合には初期投与量よりも増量し PSL を投与	全例で血清クレアチニン, 好酸球ともに並行して改善。最終的に 5 例で腎機能の改善, 1 例が肺癌で死亡, 1 例は多臓器不全で死亡。
Gutiérrez Solís E, et al (文献 10)	1989~2005 年の間で 3 つのスペインの病院でコレステロール塞栓症と診断された 45 例	45 例のうち 15 例でステロイド治療	ステロイド治療例では死亡率が高く, 腎機能の改善も乏しかった (統計的に有意差なし)。またステロイド治療例では腎死までの期間が短かった。
Tamura K, et al (文献 11)	冠動脈造影後 3 カ月で AKI, blue toe からコレステロール塞栓症と診断された 68 歳, 男性	血漿交換後に低用量のステロイド, ARB で加療	血漿交換後に劇的に皮膚症状は改善, 腎機能障害も改善を認めた。
Tsunoda S, et al (文献 12)	コレステロール塞栓症により AKI, 皮膚障害をきたした 2 例	LDL アフェレーシスを週 1~2 回, total 10 回の加療。処理量は 1 回 3 L 程度	皮膚障害は LDL アフェレーシス施行後に速やかに改善したが, 腎機能は改善を認めなかった。

生命予後, 腎予後は同様に不良であった¹⁰⁾。

また, 積極的な治療として LDL アフェレーシスの有効例の報告もあるが^{11,12)}, 効果のエビデンスは乏しい。内科的治療に関する主な報告を表にまとめた。

塞栓源が画像上明らかな症例に対し, 再発・増悪を予防するためのバイパス術, 血管内膜除去術, ステンットの留置などの報告が海外からなされている¹³⁾。

予 後

コレステロール塞栓症の患者は, 背景に重度の動脈硬化性病変が存在するため, 従来¹⁾の報告では 1 年死亡率は 64~81% 程度と予後不良であった²⁾。しかし, 本症の認知度の増加に伴い早期診断されるようになり, 最近の 1 年死亡率は 20~30% 程度となってきている。しかし, 腎機能障害を生じた場合には 30% 程度が透析を要し, 離脱できるのはこのうちの 30% 程度と報告されている¹⁾。

おわりに

近年の日本社会では高齢化や高血圧、糖尿病、脳梗塞、虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患を有する患者の増加に加え、多種多様な血管内カテーテル治療・検査が急速に発達しており、このような状況下では今後さらに本症が増加することが予想される。

コレステロール塞栓症はいったん発症すると確立された治療法がないため、発症の回避、再発防止が重要である。腎不全、皮膚病変、好酸球増多が三大臨床兆候であり、本疾患の存在に留意した診療が必要である。

文献

- 1) Scolari F, et al : The challenge of diagnosing atheroembolic renal disease : Clinical features and prognostic factors. *Circulation* **116** : 298-304, 2007
- 2) Fine MJ, et al : Cholesterol crystal embolization : a review of 221 cases in the English literature. *Angiology* **38** (10) : 769-784, 1987
- 3) Ben-Horin S, et al : Cholesterol crystal embolization to the digestive system : characterization of a common, yet overlooked presentation of atheroembolism. *Am J Gastroenterol* **98** (7) : 1471-1479, 2003
- 4) Fries C, et al : Atheroembolic disease—a frequently missed diagnosis : results of a 12-year matched-pair autopsy study. *Medicine (Baltimore)* **89** (2) : 126-132, 2010
- 5) Kasinath BS, et al : Eosinophilia as a clue to the diagnosis of atheroembolic renal disease. *Arch Intern Med* **147** : 1384-1385, 1987
- 6) Hasegawa M, et al : Treatment by corticosteroid and plasma exchange in 5 cases of renal cholesterol embolic disease. *Jpn J Nephrol* **42** : 53-59, 2000
- 7) Stabellini N, et al : Renal atheroembolic disease : evaluation of the efficacy of corticosteroid therapy. *G Ital Nefrol* **19** (1) : 18-21, 2002, Italian
- 8) Sugimoto T, et al : Systemic cholesterol embolization syndrome associated with myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Intern Med* **45** (8) : 557-561, 2006
- 9) Nakayama M, et al : Low-dose prednisolone ameliorates acute renal failure caused by cholesterol crystal embolism. *Clin Nephrol* **66** (4) : 232-239, 2006
- 10) Gutiérrez Solís E, et al : Atheroembolic renal disease : analysis of clinical and therapeutic factors that influence its progression. *Nefrologia* **30** (3) : 317-323, 2010
- 11) Tamura K, et al : Acute renal failure due to cholesterol crystal embolism treated with LDL apheresis followed by corticosteroid and candesartan. *Clin Exp Nephrol* **7** : 67, 2003
- 12) Tsunoda S, et al : LDL Apheresis as intensive lipid-lowering therapy for cholesterol embolism. *Nephrol Dial Transplant* **14** : 1041-1042, 1999
- 13) Keen RR, et al : Surgical management of atheroembolization. *J Vasc Surg* **21** (5) : 773-780, discussion 780-781, 1995

Relationship of Skin Autofluorescence to Cardiovascular Disease in Japanese Hemodialysis Patients

Kenichi Tanaka,¹ Tetsuo Katoh,¹ Jun Asai,¹ Fumihiko Nemoto,¹ Hodaka Suzuki,¹ Koichi Asahi,¹ Keiji Sato,² Michiaki Sakaue,³ Toshio Miyata,⁴ and Tsuyoshi Watanabe¹

¹*Division of Nephrology and Hypertension, Fukushima Medical University Hospital, and* ³*Hohrai East Clinic, Fukushima,* ²*Department of Nephrology, Fujita General Hospital, Kunimi, and* ⁴*Center for Translational and Advanced Research, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan*

Abstract: Advanced glycation end products (AGE) are significantly increased in end-stage renal disease patients and it has been suggested that AGE accumulation is related to the progression of cardiovascular disease. An autofluorescence reader non-invasively assesses AGE accumulation using skin autofluorescence under ultraviolet light. Skin autofluorescence has been reported to be an independent predictor of mortality in Caucasian hemodialysis patients. The aim of this study was to assess whether skin autofluorescence in Japanese hemodialysis patients is related to the presence of cardiovascular disease. In this cross-sectional study, patients on maintenance hemodialysis ($N = 128$; 59 men, 69 women) were included. AGE accumulation was assessed by skin autofluorescence using an autofluorescence reader. Associations between skin autofluorescence, cardiovascular disease, and other parameters were studied. Skin autofluorescence correlated with age ($r = 0.32$, $P < 0.01$), diabetes ($r = 0.21$, $P = 0.02$), carotid intima-media

thickness (IMT) ($r = 0.23$, $P = 0.02$), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) ($r = 0.20$, $P = 0.03$), and plasma pentosidine ($r = 0.20$, $P = 0.03$). Each parameter was compared in patients with and without cardiovascular disease; the gender distribution, age, carotid IMT, high-density lipoprotein cholesterol, hsCRP, and skin autofluorescence were significantly related to the presence of cardiovascular disease. Multiple logistic regression analysis identified carotid IMT (OR 6.76), hsCRP (OR 1.41), and skin autofluorescence (OR 2.29) as significant factors for the presence of cardiovascular disease. Increased skin autofluorescence was related to the presence of cardiovascular disease in Asian (non-Caucasian) hemodialysis patients, and therefore an autofluorescence reader might have the potential to be a useful assessment of cardiovascular risk in these patients. **Key Words:** Advanced glycation end product, Arteriosclerosis, Autofluorescence, Cardiovascular disease, Hemodialysis.

Advanced glycation end products (AGE), synthesized by the non-enzymatic response of glucose to protein (the Maillard reaction), have been implicated as a contributing factor in the progression of chronic, age-related diseases, such as diabetic complications, dialysis-related amyloidosis, Alzheimer's disease, rheumatoid arthritis, and arteriosclerosis (1–3).

Accumulation of AGEs is caused by hyperglycemia, oxidative stress, carbonyl stress, and renal

dysfunction. It has been reported that plasma pentosidine levels were correlated with serum creatinine levels (4), and were significantly elevated in uremia, even in the absence of hyperglycemia, because of reactive carbonyl compound accumulation (carbonyl stress) (2). AGEs accumulate in arteriosclerotic lesion sites, and an association between AGEs and arteriosclerosis has been suggested (5–7).

AGE-modified proteins are fluorescent (emission at 440–450 nm upon excitation at 360–370 nm), and fluorospectrometric analysis is used to assess tissue/serum AGEs. Some distinct AGE structures have been identified, and more specific and sensitive biochemical methodologies for assessing AGEs, such as high performance liquid chromatography (HPLC) and gas chromatography, have been developed. Several different AGE structures, for example

Received July 2009; revised September 2009.

Address correspondence and reprint requests to Dr Tetsuo Katoh, Division of Nephrology and Hypertension, Fukushima Medical University Hospital, Hikarigaoka 1, Fukushima 960-1295, Japan. Email: t-katoh@fmu.ac.jp

Presented in part at the 40th Annual Meeting of the American Society for Nephrology held 2–5 November 2007 in San Francisco, CA, USA.

TABLE 1. Characteristics of healthy control subjects and hemodialysis patients

	Hemodialysis patients			Controls
	All subjects	Diabetic	Non-diabetic	
<i>N</i>	128	44	84	19
Gender (male : female)	59 : 69	21 : 23	38 : 46	11 : 8
Age (years)	65.1 ± 11.6	64.5 ± 10.3	65.4 ± 12.2	64.1 ± 12.4
BMI (kg/m ²)	22.1 ± 3.3	22.8 ± 3.8	21.8 ± 2.9	24.6 ± 3.2**
Dialysis duration (years)	5.8 ± 5.7	4.4 ± 3.1	6.5 ± 6.5	-
Carotid IMT (mm)	0.9 ± 0.4	1.0 ± 0.5	0.9 ± 0.4	-
Albumin (g/dL)	3.7 ± 0.4	3.7 ± 0.4	3.7 ± 0.4	-
Hemoglobin (g/dL)	10.1 ± 1.3	10.3 ± 1.4	10.0 ± 1.3	13.5 ± 1.6***
Creatinine (mg/dL)	10.4 ± 3.4	9.8 ± 3.6	10.7 ± 3.3	0.8 ± 0.1***
LDL cholesterol (mg/dL)	85.6 ± 27.6	80.8 ± 21.7	88.3 ± 30.2	-
HDL cholesterol (mg/dL)	45.5 ± 13.6	41.7 ± 14.2	47.6 ± 12.9*	-
Triglyceride (mg/dL)	111.8 ± 64.7	119.4 ± 73.4	107.6 ± 59.5	-
Pentosidine (pmol/mL)	1156 ± 512	1295 ± 654	1075 ± 390	-
hsCRP (mg/L)	1.4 ± 1.7	1.4 ± 1.8	1.5 ± 1.6	-
Oxidized LDL (U/mL)	6.9 ± 5.8	5.8 ± 3.6	7.5 ± 6.7	-
Skin autofluorescence (×10 ⁻²)	2.35 ± 0.68	2.52 ± 0.69	2.27 ± 0.67*	1.30 ± 0.37***
ACEi or ARB medication	85 (66.4%)	33 (75.0%)	52 (61.9%)	-

Values are expressed as mean ± SD. **P* < 0.05 vs. diabetic hemodialysis patients; ***P* < 0.05 vs. hemodialysis patients; ****P* < 0.01 vs. hemodialysis patients. ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; BMI, body mass index; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; IMT, intima-media thickness.

pentosidine and N-carboxymethyllysine (CML), have been measured and applied clinically. It has been reported that the levels of these AGEs in the arterial wall or skin collagen are correlated with diabetes control, severity of diabetic complications, and creatinine clearance (5). Accumulation of AGEs is thought to be a useful biomarker for the development of diabetic complications such as nephropathy. Monnier et al. reported that tissue autofluorescence is related to AGE accumulation and progression of diabetic complications, in which evaluation of tissue autofluorescence were assessed by skin biopsy specimen (8). However, evaluation of tissue AGE accumulation requires invasive procedures. It has also been reported that serum AGE levels do not reflect tissue AGE levels (9), and they do not predict mortality in dialysis patients (10,11). Meerwaldt et al. described a non-invasive optical tool, the autofluorescence reader, for assessing AGE accumulation in patients based on skin autofluorescence under ultraviolet light. They reported that skin autofluorescence was correlated with collagen-linked fluorescence, pentosidine, and CML accumulation in the skin, and with long-term complications in patients with diabetes, and that it was a strong predictor of mortality in ESRD (12,13). However, skin autofluorescence has not been sufficiently evaluated in non-Caucasian subjects, except for a report that skin autofluorescence is associated with arterial stiffness (pulse wave velocity) (14).

The aim of this study was to investigate the association between cardiovascular disease and

skin autofluorescence in Japanese (non-Caucasian) ESRD patients.

PATIENTS AND METHODS

Study population

This cross-sectional study included 128 patients receiving maintenance hemodialysis (HD) in the dialysis unit of Fujita General Hospital and Hohrai East Clinic. All patients were non-Caucasian (Japanese). Patients with acute/chronic inflammatory disease and active malignancy were excluded. The control subjects were outpatients of various diseases who visited Fujita General Hospital between 3–6 July 2006, and were age- and sex-matched to HD patients. In the control subjects, diabetes mellitus and renal disease were excluded by conventional criteria described below and measurement of serum creatinine levels (<1.0 mg/dL), respectively. This study protocol complies with Declaration of Helsinki and was approved by the ethics committees at Fukushima Medical University, Fujita General Hospital, and Hohrai East Clinic. All patients received an explanation of the procedures and possible risks of this study, and gave written informed consent to participate in this study. The characteristics of both the control subjects and HD patients are summarized in Table 1.

Definition of cardiovascular disease and diabetes

The presence of cardiovascular disease was defined if at least one of the following events occurred before the time of skin autofluorescence measurement:

acute myocardial infarction due to clinical and ECG or laboratory changes, angina pectoris based on clinical characteristics, coronary artery disease documented by coronary angiography, cerebral infarction verified by computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) and/or the course of neurological disorders and peripheral artery disease. The definition of peripheral artery disease included patients with intermittent claudication (Fontaine's stage II), ischemic rest pain (stage III) or ulcer, necrosis or a history of amputation (stage IV). Diabetes was defined by glucose values ≥ 200 mg/dL at any time, fasting glucose values ≥ 126 mg/dL, or the use of insulin or oral hypoglycemic drugs.

Skin autofluorescence

AGE accumulation was assessed based on skin autofluorescence using the autofluorescence reader (AGE reader; DiagnOptics, Groningen, The Netherlands) as described in detail previously (13). The measure of autofluorescence was defined as the average light intensity per nm in the range between 420 and 600 nm, divided by the average light intensity per nm in the range between 300 and 420 nm. The amount of ultraviolet light exposure is small and the autofluorescence reader has already been tested in several studies without any adverse effects (12,13). All measurements were performed at room temperature with the patients in a seated position, at the volar side of the lower arm, approximately 10–15 cm below the elbow fold. Care was taken to perform the measurement at a normal skin site, thus without visible vessels, scar, lichenification, or other skin abnormalities. The intra-assay coefficient of variation for repeated autofluorescence reader measurement on the same day was 5.0% ($N = 10$). Autofluorescence was calculated offline by automated analysis and was observer independent.

Measurement of carotid intima-media thickness

B-mode ultrasonographic scanning of the carotid artery was performed with a high resolution real-time ultrasonography with 10 MHz linear-probe (SSD-5000; Aloka, Tokyo, Japan). The carotid artery was scanned at the level of the bifurcation of the common carotid artery and was investigated bilaterally. All scans were performed by the same operator. The operator was not blind to the participants' information such as age, medical history, and dialysis duration, but was blinded to the blood sample date and skin autofluorescence data. The common carotid artery intima-media thickness (IMT) was defined as the distance from the leading edge of the first echographic line to the leading edge of the second

echographic line on the scans, with the first line representing the collagen-containing upper layer of the tunica adventitia. In each longitudinal projection, the site of the greatest IMT thickness was detected by scanning along the vessel from the common carotid artery to the internal carotid artery. Three measurements of the IMT on both sides were performed at the site of greatest thickness and two other points (1 cm proximal and 1 cm distal to this site) for each patient. We defined the carotid IMT as the average value of six measurements (three from the right side and three from the left side) for each patient in this study.

Data collection

Blood samples were collected prior to the initiation of the HD session, and serum albumin, hemoglobin, creatinine, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, and triglycerides were measured according to the automated standardized laboratory technique in the clinical laboratory of each institution. The plasma level of pentosidine was measured by HPLC using a fluorescence detector (Hitachi F-1050; Hitachi, Tokyo, Japan). The plasma level of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) was measured by the nephelometry method using Behring Nephelometer II (BNII) (Dade Behring, Tokyo, Japan). The plasma level of oxidized LDL was measured by an enzyme immunoassay (EIA) using AP96 (Kyowa Medex, Tokyo, Japan). The plasma levels of pentosidine, hsCRP, and oxidized LDL were measured at Mitsubishi Chemical Medicine Corporation (Tokyo, Japan). The mean glycoalbumin level of the previous year was measured in 44 diabetic patients.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using commercially available software, Dr SPSS II (SPSS Japan, Tokyo, Japan). All variables are expressed as the mean \pm SD. The Spearman's rank correlation test was used to estimate the relationships between variables. Stepwise multiple regression analysis was performed for determination of the independent relationship of variables with skin autofluorescence. The independent effects of variables on the presence of cardiovascular disease were assessed by forward stepwise logistic regression analysis (0.05 for entry and 0.10 for removal probability). Differences were considered significant at $P < 0.05$. In the stepwise multiple regression analysis, the F -value was set at 4.0 at each step.