

図1 GFR低下と蛋白尿の有無による末期腎不全累積発症率

蛋白尿を伴うCKDステージ2では蛋白尿を伴わないステージ3のESRD発症のリスクを上回る。(文献3)より改変(文献2)のデータに基づく)

m²)を認める」時期と定義され、腎機能の低下だけでなく、ステージ1と同様に「何らかの腎障害を示唆する所見」が存在することが必須であり、特に蛋白尿(アルブミン尿)の存在が極めて重要である。この点が蛋白尿(アルブミン尿)の有無を問わずeGFRのみで分類されるステージ3~5と異なる点である。

日本腎臓学会疫学ワーキングの調査では、わが国におけるCKD患者数は慢性維持透析患者も含めて、成人人口の約13%(約1,330万人)であり、うち尿蛋白定性反応陽性を呈するステージ2は約1.7%(約170万人)と推定されている¹⁾。しかし、いわゆる微量アルブミン尿陽性者を加えるとさらに多数となると予測される。

CKDステージ2への対策の必要性—末期腎不全と心血管リスクの捉え方

CKDステージ2ではCKDによる症状は一般的にはない。血清Crの上昇は軽微であり、多くは蛋白尿(アルブミン尿)によって発見される。CKDステージ2への対処を考える場合、たとえeGFR 60~89 mL/min/1.73 m²に相当する比較的軽度の腎機能低下であっても、蛋白尿はESRDとCVD発症の危険因子であり、微量アルブミン尿も少なくともCVD発症

の危険因子であると捉えることが重要である。

1. 蛋白尿とESRD

CKDステージ2に相当する腎機能低下において、蛋白尿はESRD発症のリスクを増大させる。沖縄県の健診受診者の経年追跡²⁾によると、腎機能や蛋白尿(試験紙法)の有無別にみたESRD累積発症率(7年間)は、蛋白尿の存在により明らかに増加し、ステージ2も含むすべてのステージで、蛋白尿の存在がESRDのリスクを大きく増大させる(図1)³⁾。さらに、蛋白尿は腎機能低下を加速させる危険因子でもある。欧米の一般住民コホートでの平均6.2年の経時的なeGFR低下速度の観察では、年齢、性別で調整したeGFR低下速度は尿中蛋白排泄量の増加とともに増大し³⁾、各CKDステージ別でも蛋白尿の程度とeGFR低下の勾配は相関する⁴⁾。

2. 微量アルブミン尿、蛋白尿とCVD

蛋白尿(アルブミン)尿は微量アルブミン尿レベルからCVDの危険因子となる。微量アルブミン尿が糖尿病性腎症、高血圧症においてCVDの危険因子となることは知られているが、一般住民コホートにおいてもCVDによる死亡の発生率はすでに微量アルブミンレベルから増加し、アルブミン排泄量の増加に伴い直線的に増加することが示されている(図2)⁵⁾。現在、微量アルブミン尿は腎のみならず冠動脈、脳血管、網膜動脈等の全身の抵抗血管障害を反映するCVDの早期マーカーと捉えられている⁶⁾。

3. 血尿とESRD

血尿(試験紙法)に関しては、わが国の健診コホートにおいて男性のみでESRDの有意の予測因子であったが、蛋白尿(試験紙法で1+以上、オッズ比2.71)に比べるとインパクトは小さい。女性の場合は血尿の陽性率が高く、血尿とESRD発症の相関はより小さくなる⁷⁾。よって、血尿単独の場合は画像検査を

含む尿路系の異常の検索を優先する。一方で、蛋白尿と血尿が合併する場合は、ESRDへの進展の危険は高くなることが示されている⁷⁾ので対応に注意を要する。

CKDステージ2の診療にあたっての基本的な考え方

「日本腎臓学会（編）：CKD診療ガイド2009.東京医学社」（以下、CKD診療ガイド）ではCKDステージ2の診療計画として、①CKDの診断と治療の開始、②合併症や併存疾患の治療、③CKD進展を遅延させる治療、④CVDリスクを軽減させる治療、⑤腎障害進行度の評価を行うことを推奨している（上記①～④）はCKDステージ1と共通）。このような考え方を念頭に、実際の診療における要点を整理する。

1. 病因の診断—腎臓専門医への紹介のタイミング

まずCKDの原因精査として狭義の腎疾患（糸球体腎炎、間質性腎炎、血管炎、膠原病等による腎障害）の診断を可能な限り行うことが望ましい。このような腎疾患は進行性の場合があり、早急に腎臓専門医に紹介して腎生検を含む精査により診断を確定し、原疾患を寛解・治癒を目指した特異的な治療を速やかに開始することが原則である。また、わが国の健診で多く発見されるIgA腎症などの慢性糸球体腎炎は、早期にステロイドや免疫抑制薬などによる積極的治療を行うことで寛解導入できる場合も多い。したがって、CKDの比較的早期であるステージ2の段階でこのような腎疾患を確実に診断し、進行抑制や寛解・治癒を目指した積極的な治療につなげる必要がある。

CKD診療ガイドでは、進行性または寛解・治癒可能な腎疾患を疑い、腎臓専門医に紹介するタイミングとして、①0.5 g/g Cr以上または2+以上の蛋白尿、②eGFR50 mL/min/1.73

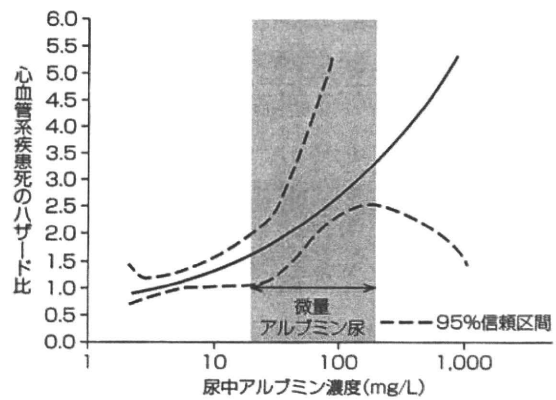


図2 一般住民における尿中アルブミン濃度と心血管系疾患死の関係

グローニンゲン（オランダ）の一般住民40,548人の尿中アルブミン濃度と心血管系疾患死との関係。Cox比例ハザードモデルを用いての検討（追跡期間中央値961日）。（文献5）より改変

m²未満、③蛋白尿と血尿がともに陽性（1+以上）を提示している。CKDステージ2では、①、③に該当するときがそのタイミングである。この他、主治医の判断で腎疾患を疑う場合は随時専門医への紹介を考慮する。

2. CKD進行とCVD発症のリスク評価と治療—かかりつけ医による管理

紹介基準を満たさない高血圧や糖尿病など生活習慣病によるCKDステージ2では、かかりつけ医による管理が中心となる。CKD診療ガイドでは、次の項目によりCKD進行やCVD発症のリスクを定期的に評価することを推奨している。

- ①毎診察時：血圧測定
- ②1～3か月ごと：HbA_{1c}（糖尿病の場合）
- ③3～6か月ごと：検尿（尿蛋白/尿Cr比，糖尿病の場合尿中微量アルブミンも含め）、血清Cr（eGFR）、一般血液検査、血清脂質、血清電解質、血清総蛋白、血清アルブミン
- ④1年ごと：胸腹部X線検査、心電図
- ⑤必要に応じ：腎エコー、腎CT

上記のリスク評価と同時にCKDの進行度も評価し、急速に尿蛋白が増加する場合や腎機能障害が進行する場合は、自覚症状がなく

でも早めに腎臓専門医に紹介する。

併存する高血圧症、糖尿病、脂質異常症（低HDL-C血症）、喫煙習慣はCVDの古典的心血管危険因子であるばかりでなく、蛋白尿（+血尿）とともにCKDステージ3以上への進行の危険因子でもある⁸⁾。したがって、前述の「CKD進展を遅延させる治療」や「CVDリスクを軽減させる治療」にあたっては、レニン-アンジオテンシン系阻害薬の使用を中心とした蛋白尿（アルブミン尿）減少を意図した治療とともに、血圧、血糖、および脂質の管理と禁煙指導が特に重要である。個別の介入ポイント（生活習慣、栄養、血圧、血糖、脂質、蛋白〈アルブミン〉尿など）に関する具体的な対処法は他稿に譲るので参照されたい。血糖や血圧のコントロールに難渋する症例につ

いて、それぞれの専門医と躊躇なく連携することもいうまでもなく大切である。

おわりに

CKDステージ2への対処にあたっての基本的な考え方を概説した。このステージへの対処は、無症状に存在しうる腎機能障害と蛋白尿（アルブミン尿）がESRDやCVD発症の危険因子となることを想起することが始点となる。そのうえで、専門医との連携のもと、可能な限り原因疾患を特定して寛解・治療を目指す治療をまず試みる努力をすべきである。かかりつけ医の一般診療では、生活習慣病に対する十分な介入を継続しながら、腎機能障害進行の抑制、CVDのリスク軽減を図ることが基本姿勢となる。

- 文献 1) Imai E, et al.: Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. Clin Exp Nephrol 13:621-630, 2009
- 2) Iseki K, et al.: Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. Am J Kidney Dis 44:806-814, 2004
- 3) Gansevoort RT, et al.: The case for using albuminuria in staging chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 20:465-468, 2009
- 4) Brantsma AH, et al.: Cardiovascular and renal outcome in subjects with KDOQI stages 1-3 chronic kidney disease: The importance of urinary albumin excretion. Nephrol Dial Transplant 23:3851-3858, 2008
- 5) Hillege HL, et al.: Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. Circulation 106:1777-1782, 2002
- 6) Ito S, et al.: Strain vessel hypothesis: a viewpoint for linkage of albuminuria and cerebrocardiovascular risk. Hypertens Res 32:115-121, 2009
- 7) Iseki K, et al.: Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. Kidney Int 63:1468-1474, 2003
- 8) 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

著者連絡先 (〒960-1295) 福島県福島市光が丘1
福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座 旭 浩一

序 文*

渡辺 毅** 松尾清一***

本年度は、腎臓病のなかで、腎と生命の予後に対する影響が大きく、近年治療に関するエビデンスが集積され、臨床的にも注目されている「IgA腎症」、「糖尿病性腎症」「ループス腎炎」「顕微鏡的多発血管炎」に焦点をあて、4人のエキスパートの先生に講演いただいた。順に、拝聴した内容と印象を述べたいと思う。ただし、内容の聞き違いや理解不足があればご批判いただきたい。

1. 「IgA腎症の本質と扁桃摘出術ステロイドパルス併用療法」で、堀田修氏（IgA腎症根治治療ネットワーク、仙台社会保険病院）は、IgA腎症は、旧来の不治の疾患との概念から扁桃摘出術ステロイドパルス併用療法（扁桃摘出術療法）の普及によって寛解・治癒が可能となったことを共通認識（前提）としたうえで、組織学的な予後分類（4つの病型）に基づく活動性病変と蛋白尿の量（1日1g以上）によるステロイド治療の選択法に対して疑問を投げかけられた。ご自身の多くの症例の観察から、従来からの予後分類は、急速進行性腎炎型を除けば、約30年で末期腎不全に至る緩徐進行型の病期を捉えているとの見解を述べられた。尿所見との対応では、糸球体の血管炎を反映した初期の血尿から、内皮細胞、上皮細胞障害を反映する蛋白尿を発症し、徐々に糸球体硬化、腎不全へと進行するわけである。一方、1988～2002年に血尿で発見さ

れた400人以上の患者における尿所見（血尿・蛋白尿）、CKDステージの進行と寛解後の再発率を指標とした長期予後の観察では、血尿発症から3年以内に扁桃摘出術療法を行った場合（尿所見の寛解率90%以上）に比較して、それ以後に施行した場合の予後は明らかに悪く、7年以降だと効果がさらに乏しかったとのことである。したがって、緩徐進行型のIgA腎症の自然経過には、point of no remissionとpoint of no slowingの2つのポイントがあり、point of no remissionに至る前にできるだけ早期に扁桃摘出術療法を行うべきであると主張された。多くの経験症例に裏打ちされ、説得力あるパラダイムシフト的な提言である。堀田先生には科学的実証と論文化による世界への情報発信が期待される。

2. 「糖尿病性腎症」では、名古屋大学の今井圓裕氏は、今までのエビデンスに基づいて、糖尿病性腎症の治療に関しては、腎症1,2期の早期の抑制が重要であるが、顕性蛋白尿出現後（腎症3期以降）にも厳格な血糖低下（HbA_{1c} 6.5%以下）、降圧（130/80 mmHg以下）を含む包括的治療の長期予後に対する有効性や遺産効果（legacy effect）が期待されるとされた。特に、厳格な降圧によって約40%に寛解も報告され、心血管イベント抑制も報告されている。今井氏は日本での激増する糖

* Preface for the session on "treatment of renal disease update"

key words : IgA nephropathy, diabetic nephropathy, lupus nephritis, microscopic polyangiitis

** 福島県立医科大学 WATANABE Tsuyoshi

(〒960-1295 福島市光が丘1)

*** 名古屋大学 MATSUO Seiichi

尿病患者と腎症患者の診療の問題点として、糖尿病の受療率が約 50%であり、糖尿病合併症である腎症の初期は症状が乏しいため、進行してから初診となることも少なくない点をあげた。一方、レニン-アンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬 (ACEI, ARB) が降圧薬として腎症発症抑制、蛋白尿減少、腎症進展抑制効果のエビデンスが多く、第一選択降圧薬であるが、最近のエビデンスから検討を要する以下のいくつかのポイントがあることを指摘した。① 1 型糖尿病を対象とした研究では、Lewis 研究のサブ解析では血清 Cr 値が正常の場合に限れば ACEI (Captopril) の効果が認められず、最近の DIRECT 研究においては微量アルブミン尿の出現を ARB (losartan) がむしろ増悪させたことから、腎機能正常の 1 型と 2 型糖尿病による腎症の治療法が同じでよいかという問題を提起した。② 2 型糖尿病の蛋白尿と予後の関連に対しては、ARB は微量アルブミン尿から顕性蛋白尿 (IRMA-2, INNOVATION など)、顕性蛋白尿から末期腎不全抑制 (RENAAL, IDNT など) のエビデンスが国内外で揃っているが、ACE-I のエビデンスは乏しい。また、ARB でも、RENAAL のように比較的長期に観察した研究でも、生命予後改善の証拠はなかった。一方、最近の ADVANCE 研究では、2 型糖尿病性腎症において、ACEI (perindril) と利尿薬 (indapamide) の併用によって、腎予後と同時に心血管死、総死亡も抑制する結果を得ている。③ ARB の心血管保護も議論すべき点が残っている。RENAAL (losartan), CHARM (candesartan) でも、心不全の発症抑制は証明しているが、心筋梗塞の発症は Ca 拮抗薬などほかの降圧薬と有意差が示されていない。一方、腎症が寛解すれば心血管イベントが抑制される可能性もあり、検討が必要である。④ 2 型糖尿病における ARB と ACEI の腎・心血管保護効果の同一性は、DETAIL (telmisartan と enalapril) によって示されている。2 型糖尿病における両者の併用に関しては、ONTARGET 研究では、ARB (telmisartan), ACEI (ramipril) 単独と両者の併用の 3 群で、脳卒中以外の複合エンドポイントに有意差はなく、腎予後

に関しては併用群で有意差はないが増悪傾向にあった。一方、降圧効果により群別し、心血管に関するエンドポイントに対する効果のサブ解析では、収縮期血圧 130 mmHg あたりを最下点とする J カーブ現象を認めたとの報告もあり、併用療法による過降圧の問題が再提言された。以上の今井氏らしい鋭い科学的視点からの問題提起は今後の課題を明確に示している。

3. 「ループス腎炎：ISN/RPS2003 分類ならびに治療に関する最近の治験」では、金沢医科大学の横山仁氏は、① ループス腎炎の疫学、日本腎臓学会の腎生検・腎臓病総合レジストリー (J-RBR/J-KDR) における現状、② ISN/RPS2003 分類を用いた病型評価に基づく臨床報告の評価、③ 最新のループス腎炎の治療法と課題について述べられた。① 2004~2008 年の新規透析導入の原疾患としてのループス腎炎は 262~302 例 (約 0.8%) 程度、一方、透析導入平均年齢は 2008 年には 61.58 歳と最近 5 年間で約 3 歳高齢化した。また、J-RBR への登録は 2007 年の登録症例の 3.5% (29 例) である。② 金沢大学・金沢医科大学の自験例 (91 例) では ISN/RPS2003 分類の IV 型が 50% を占め、初回腎生検で IV-G または IV-S が、血清 Cr 値、臨床的再発とともに腎死の有意な予知因子であった。抗リン脂質抗体の存在やネフローゼ症候群の合併が生命予後 (透析導入後も含めて) の悪化要因であった。これまでの報告とも、IV-G、特に IV-G (A/C) の予後が悪いことは一致している。一方、IV-S に関しては、IV-G と予後は同等と考えられるが、壊死性病変を主とするものは病因や予後の再検討が必要である。また、薬剤 (bisphosphonate など) の合併症との鑑別が必要となる podocytopathy や collapsing glomerulonephritis の評価は今後の検討が必要であるとされた。治療に関しては、IV 型 (WHO 分類) には methyl-prednisolone パルス療法と静注 cyclophosphamide による NIH プロトコールが基準治療で、最近 V 型にも有効性が最近報告された。しかし、V 型では再発率が 33% と高いのが問題である。最近は、寛解導入や維持療法に、MMF, tacrolimus や抗 CD20

抗体 rituximab などの有効性が報告されている。しかし、北米を中心に実施された LUNAR 研究では、抗 CD20 抗体は副腎皮質ステロイド・MMF 併用群に対して腎機能、蛋白尿、尿沈渣所見の改善で優位性を証明できなかった。また、tacrolimus に関しては、現在進行中の特定使用成績調査 TRUST 研究の結果が待たれる。治療法に関しては、さらなる検討が必要とのことであった。以上の内容は、専門家らしい視点からの啓発的な内容で大変勉強になった。

4. 「顕微鏡的多発血管炎の腎障害」で、杏林大学の有村義宏氏は、顕微鏡的多発血管炎 (MPA) は社会の高齢化によって増加している全身疾患で、基本的には診断・治療介入の遅れによって、腎では壊死性半月体性糸球体腎炎をきたし、臨床的には急速進行性腎炎から透析導入や死亡の原因となる疾患であることを再確認された。MPA の診断は、抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 測定、特に一般的な標的抗原である myeloperoxidase (MPO) と proteinase3 (PR3) の ELISA の一般化で、以前に比較して診断が容易になったが、診断の遅れから、高度腎障害の時点で発見され、治療が無効または副作用が出現し、その結果、透析導入、血管炎や感染症で死亡する例が存在することに注意を喚起された。そこで MPA の予後改善のため、現在の臨床的課題について指摘された。① 診断に関しては、本疾患は組織学的には巣状壊死、巣状硬化、壊死性半月体、半月体腎炎、慢性腎炎、末期腎不全 (腎硬化) の病像が絡み合いながら進行 (I~IV 期) してゆくが、全身症状に乏しい高齢者の腎限局型の早期の段階での診断が困難とされた。一般的に、MPA の早期診断に関する問題点は、1) 初期診断における感染症との鑑別、2) ほかの疾患 (悪性腫瘍、自己免疫疾患) による ANCA 陽性症例との鑑別、3) ANCA 関連血管炎の亜分類、特に Wegener 肉芽腫との鑑別 (Chapell-Hill 分類基準、米国リウマチ学会分類、Lanham 分類、Watts のアルゴリズム分類などの診断基準が存在する

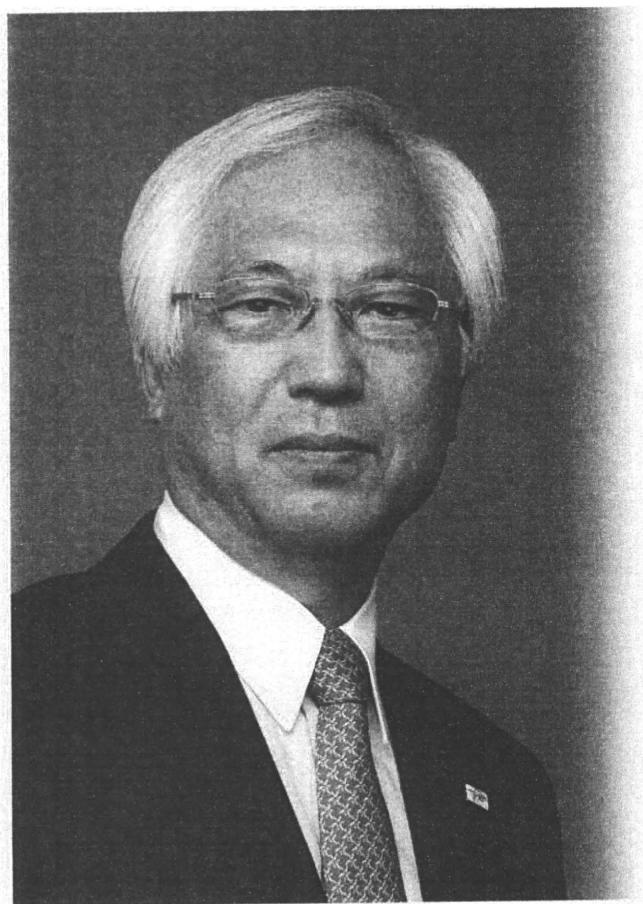
が、再評価が必要)、4) 寛解時の ANCA 再陽性化と再燃の関連、5) ANCA 陰性の再燃の診断などの問題があると指摘された。診断に最も優良な ANCA 測定についても、MPO-、PR3-、azurocidine-ANCA の ELISA や蛍光抗体法にても ANCA 陰性の初期診断困難症例も存在する。この場合は、Capture ELISA など高感度な ANCA 測定試薬への測定法変更も考慮すべきとされた。早期診断によって MPA の短期予後は明らかに改善しているが、寛解導入後約 20~40% に再燃が認められ、長期予後の改善には、再燃の予防と早期発見が必要となる。寛解期の ANCA 再陽性化が再燃の予知因子となるかは議論があるが、ANCA 抗体価の持続的上昇がある場合は腎炎や血管炎の再燃の危険が高いと考えるべきであるとされた。この再燃率は、免疫抑制療法強化によって抑制される。一方、臨床的に再燃が疑われるにもかかわらず、ANCA 陰性の症例が相当数ある。この場合は、臨床的には、上述の方法で ANCA 測定の感度を上げる努力が前提であるが、臨床的判断が重要である。治療に関しては、ANCA 関連血管炎の標準的治療はステロイド+cyclophosphamide であるが、日本では厚生労働省合同研究班の研究グループ JMAAV で前向き研究による検証が進んでいる。また、cyclophosphamide の経口と静注の比較 (CYCLOPS 研究)、重症血管炎での methyl-prednisolone と血漿交換の比較 (MEPEX 研究)、rituximab と cyclophosphamide の比較などの臨床研究が進行中である。一方、寛解維持療法に関しては、MMF の再燃予防、ステロイド減量効果が報告され、現在 EUVAS 研究で前向きに検討され、CYCAZAREM 研究では azathioprine と cyclophosphamide の比較、わが国の厚生労働省の難治性腎疾患研究班では mizoribin の効果の検証などの臨床研究が実施中で、結果が期待されている。この講演は、氏のライフワークともいえる MPA の克服にかける意気込みが伝わってくる素晴らしいものであった。

慢性腎臓病(CKD)患者数は1330万人に達し、成人の8人に一人はCKDであり、まさにCKDは国民病と言える～
CKDから透析療法が必要となる末期腎不全へと進行する患者が著しく増え、医療費を圧迫し、またCKD患者では心血管疾患の併発が多く、対策が必要になってきた～

※エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009(社団法人 日本腎臓学会 編)より

特別
寄稿

慢性腎臓病(CKD)対策は、 検尿と血清クレアチニン値から始まる



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 わた なべ つよし 渡辺 毅

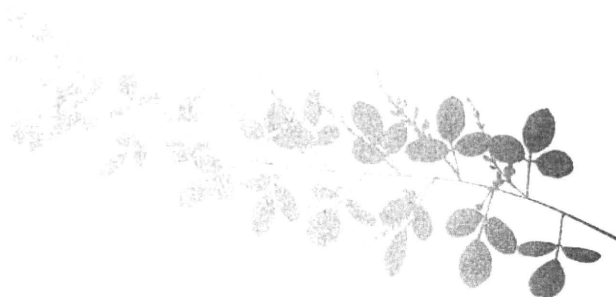
今、何故CKDなのか！

末期腎不全の増加は世界的な社会問題であり、2000年では世界で106.5万人、日本で20.6万人であった透析患者は、2010年には世界で210万人、日本で30万人に至ると予測され、昨年は約3万8000人が新規に透析導入された。医療費の約1兆5000万円は殆どが公費負担であり、これ以上の透析患者の増加は保険財政を圧迫する。

一方、近年、アルブミン尿・蛋白尿と腎機能(腎濾過量：GFR)の低下が、全世界的に死因の第一位(約30%程度)である心血管疾患に対して、糖尿病、高血圧などの従来の危険因子(古典的危険因子)と同等で独立の危険因子であるとの疫学的証拠(エビデンス)が多く報告された。

そのような背景から、末期腎不全と心血管イベントの危険因子として、アルブミン尿・蛋白尿などの腎疾患の徴候または腎機能低下が3ヶ月以上継続する病態として慢性腎臓病(CKD)の概念が、2002年に米国腎臓財団のガイドラインKidney Disease Outcomes Quality Initiative：K/DOQIにて提唱された：「(1)病理、画像診断、





血液・尿異常で腎障害の存在が明らかで、特に蛋白尿（30mg/日以上）の存在が重要、(2)糸球体濾過量（GFR）の低下（CKD 3: $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$）、(1)、(2)のいずれか、又は両方が、3カ月間以上持続する」となっている。

日本人用のGFRの推算式（推定GFR= $194 \times$ 血清クレアチニン値 $^{-1.094} \times$ 年齢 $^{-0.287}$ 、女性の場合；さらに $\times 0.739$ ）は日本腎臓学会によって策定された¹⁾。検尿と簡便なGFRの推算式の確立・普及により、日本のCKD 1-4患者1350万人（11.2%）を初め、全世界的に高頻度に存在する病態であることが判明した²⁾。

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り、その予防は、生活習慣病対策と一体であるべきである。CKD治療に関しては、最も高頻度で予後の悪いCKDである糖尿病性腎症を中心に、CKDの進展抑制のみならず寛解も可能で、他のCKD及び心血管イベントの危険因子に対する介入を加えた集約的強化療法によって、腎症の進行抑制と心血管疾患（CVD）の発症予防が同時に可能であることを証明された。

治療内容は、原疾患に特有の治療（糖尿病の血糖管理、IgA腎症（慢性腎炎）の扁桃腺摘除+ステロイド療法、高血圧患者の降圧治療など）と慢性腎不全の進行予防・寛解を目指すCKDに共通の治療（レニンアンジオテンシン系（RAS）抑制薬を中心とした厳格な降圧とエリスロポエチン製剤による腎性貧血治療などの

腎不全病態の治療からなる）を病期によって組み合わせる。

このような背景から、国際腎臓学会（ISN）を中心に、世界的な規模で啓発と対策が始まっている。日本でも腎臓学会を中心としたCKD対策協議会を結成し、かかりつけ医と一般市民を対象とした啓発活動で成果を挙げている。また、CKD診療におけるかかりつけ医を対象とした「CKD診療ガイド」と腎臓専門医を対象としたエビデンスに基づいた「CKD診療ガイドライン」が診療指針として公表した。今後のCKD対策には、CKDのスクリーニングによる早期発見・保健指導と医療機関へのリクルート体制及びかかりつけ医と専門医の効率的な地域医療相互連携体制を繋ぐ効率の良いシステム（診療科間の連携、かかりつけ医と専門医の地域医療連携、医療スタッフ間の連携によるチーム治療）の形成が必要である。日本腎臓学会の「CKD診療ガイド」では、地域医療連携におけるかかりつけ医から腎臓専門医への紹介基準も明示された（①蛋白尿が（2+）または $0.5\text{g}/\text{日}$ （ $\text{g}\cdot\text{Cr}$ ）以上、②蛋白尿陽性と血尿陽性、③eGFRが $50\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満）。

今、何故CKDの啓発が必要なのか？それは、CKDが世界的に高頻度（common）に存在し、末期腎不全と心血管イベントの基盤病態として住民の健康生活の脅威（harmful）であるが、医学的には予防・治療可能（treatable）で、その診療指針などのツールも揃った今こそ国を挙げた対策が必要だからである。

CKD対策は、検尿と血清クレアチニン測定から始まる！

CKDスクリーニングにおける健診の意義は、検尿と腎機能評価によるCKDの早期発見とともにCKDの危険群である糖尿病、高血圧など生活習慣病の早期発見と保健指導、医療機関へのリクルートによるCKD発症予防である。日本では、学校検尿と職域健診、一般健診の制度が世界でも最も普及している。日本における慢性糸球体腎炎による透析導入は、近年は減少に転じ、導入年齢も徐々に高齢化（透析遅延）し、2006年には65.9歳と世界的に高齢に至っているなどは、これまでの検尿によるCKD早期発見の一定の成果であると推測される。

一方、内臓脂肪型肥満の増加によって、糖尿病腎症、腎硬化症による末期腎不全が増加し、動脈硬化性疾患、心血管イベントの主要な病因となっている原因は、国民の健診受診率の低さ（2005年度は全国平均43.8%）と同時に、糖尿病830万人、高血圧3500万人の予測患者数に対する受療率が3割程度（平成17年の厚労省の調査の糖尿病患者数246万9000人、高血圧患者数780万9000人）という低受療率も挙げられる。

このような背景から、健診の受診率向上と疾患の早期発見・治療という二次予防主体の健診から危険群の早期発見と保健指導を中心とした一次予防へと転換が求められる。

現在、実施されている特定健康診査・保健指導は40-74歳の受診者の追跡と内臓脂肪型肥満に対する保健指導が保険者に義務付けられ、その効果が期待される。一方、特定健康診査・保健指導では、CKDがシステム上位置付けられていない点は、CKDの早期発見という観点からは危惧される。すなわち、健診の必須項目から血清クレアチニン値が除かれたために腎機能評価が不可能で、必須項目の尿蛋白も受診勧奨項目でなく、保健指導の対象でない点は問題を残している。

また、我々の厚労省科研費による研究（渡辺班^{脚注}）の結果、特定健診では内臓脂肪型肥満が保健指導の前提であるが、日本人のCKDでは肥満やメタボリック症候群（Mets）の頻度は半数以下であり、CKDの多くは保健指導の対象とならないことが判明した。

今後は、特定健診の見直しに際して、(1)健診受診率の向上、(2)健診にて、検尿と血清クレアチニン値から推算するeGFRによるCKDの効率的スクリーニング、(3)検診結果の患者へ



診察する渡辺教授▶

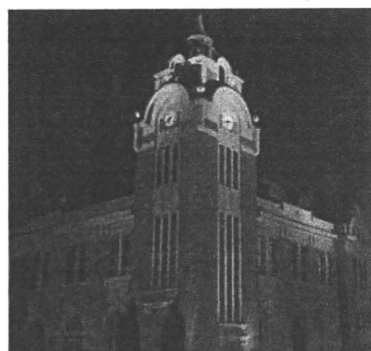


のフィードバックと検査異常者の医療機関へ紹介システムの改善が課題と考えている。同時に、市民への啓発活動による企業健診、住民健診の受診率の向上と検査異常者の医療機関へのリクルート及び医療機関におけるフォローアップ体制の充実が必須である。

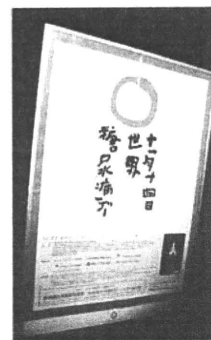
すなわち、CKDの対策は、健診や診療における検尿と血清クレアチニン値から推算するeGFRが総ての出発点である。

<文献>

- 1) Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis. 53(6) : 982-992, 2009
- 2) Imai E, Horio M, Watanabe T, et al. Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in Japanese general population. Clin Exp Nephrol. 13(6) : 621-630, 2009



▲11月14日世界糖尿病デーブルーにライトアップされた郡山公会堂



脚注) 「今後の特定健康診査・保健指導における慢性腎臓病(CKD)の位置付けに関する検討」

平成19年～22年に実施している厚労省科学研究費の補助を受けた渡辺毅が主任研究者である研究。全国の自治体(北海道から沖縄までの人口規模1240万人)の特定健康診査のデータを収集し、解析することでCKD対策の面から特定健診・保健指導を評価し、健診方法などの改善について提言することを目的とする。現在、約58万人分のデータが集まっており、そのうち約6割が必須項目でない血清クレアチニン(Cr)値が測定され、eGFRの推算が可能であった。現在までに判明している結果は、健診受診した住民での頻度は、高血糖8.6%、高血圧31.4%、脂質異常3.9%、肝機能異常6.4%、CKD11.6%、尿蛋白陽性(試験紙法1+以上)4.9%(男7.3%、女3.3%)である。また、Metsは蛋白尿陽性やCKDの危険因子になっているが、蛋白尿陽性の5割以上、CKDステージ3で6割以上は非Metsであり、Metsの発見を目的とする現在の特定健診ではCKDの半数以上が見逃される可能性が示された。さらに、蛋白尿陽性やCKDによって保健指導レベルが上がることはなく、むしろCKDの進行(腎機能の低下)とともに保健指導の実施率やレベルは低下する傾向にあった。今、医療経済的検討を含めて様々な面から結果を解析している。

Profile 渡辺 毅 (わたなべつよし)

昭和49年、東京大学医学部医学科を卒業後、東京大学医学部付属病院第一内科、米ミシガン州立大学生化学部の留学などを経て昭和62年東京大学で医学博士の学位を取得。東京大学医学部第一内科文部教官助教授に就任の後、平成9年より福島県立医科大学第三内科(現在は腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科に名称変更)教授。

<所属学会>

日本内科学会、米国内科学会正会員、日本腎臓学会、日本内分泌学会、日本高血圧学会、日本動脈硬化学会、日本血管内分泌学会、臨床分子医学会、日本糖尿病学会、日本循環器学会、日本専門医制評価・認定機構

綜合臨牀 第59巻第6号

(平成22年6月1日発行 別刷)

慢性腎不全の維持療法および悪化予防対策

Maintenance therapy and prevention for chronic renal failure patients

鈴木 穂孝

SUZUKI Hodaka

渡辺 毅

WATANABE Tsuyoshi

永 井 書 店

慢性腎不全の維持療法および悪化予防対策

Maintenance therapy and prevention for chronic renal failure patients

特集

鈴木 穂孝
SUZUKI Hodaka渡辺 毅*
WATANABE Tsuyoshi

腎不全を診る

Key words 慢性腎不全 CKD CVD メタボリックシンドローム

慢性腎不全(CRF)の終末像である透析患者数は毎年1万人前後増加し、2010年には30万人を超えると予想され¹⁾、透析患者数の抑制は緊急の課題となっている。また、透析患者やネフローゼ患者のみならずアルブミン尿などの軽微な腎障害でも、心血管病(CVD)の危険因子であることが示され、透析患者とCVD患者を減少させるため腎疾患の包括的な治療指針が必要となり、慢性腎臓病(CKD)の概念が生まれた。

CKDは表1のように病期分類され、CKD 3期以降は腎濾過量(GFR)60ml/min/1.73m²未満と定義される。CRFは、年の単位で進行し、腎不全による多彩な症状を呈する症候群であり、血清クレアチニン値(Cr)2.0mg/dl以上またはクレアチニンクリアランス50ml/min未満とされることが多く、CKD 3期以降とほぼ一致する。したがって、本稿ではCRFはCKD 3期以降として扱い、CKD診療ガイドライン²⁾に準拠しながら、临床上の注意点などを加え、透析を除くCRFの維持療法および悪化予防対策について述べる。なお紙面の都合上、個々のエビデンスの詳細などは他文献^{2)~4)}を参考されたい。

表1 CKDのステージ分類

| 病期 ステージ | 重症度の説明 | 進行度による分類 GFR mL/min/1.73m ² |
|------------|-----------------------|--|
| | ハイリスク群 | ≥90(CKDのリスクファクターを有する状態で) |
| 1 | 腎障害は存在するが、GFRは正常または亢進 | ≥90 |
| 2 | 腎障害が存在し、GFR軽度低下 | 60~89 |
| 3 | GFR中等度低下 | 30~59 |
| 4 | GFR高度低下 | 15~29 |
| 5 | 腎不全 | <15 |

透析患者(血液透析、腹膜透析)の場合にはD、移植患者の場合にはTをつける。

医療法人社団望星会蓬莱東クリニック(福島市) 院長 *福島県立医科大学腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝科 教授

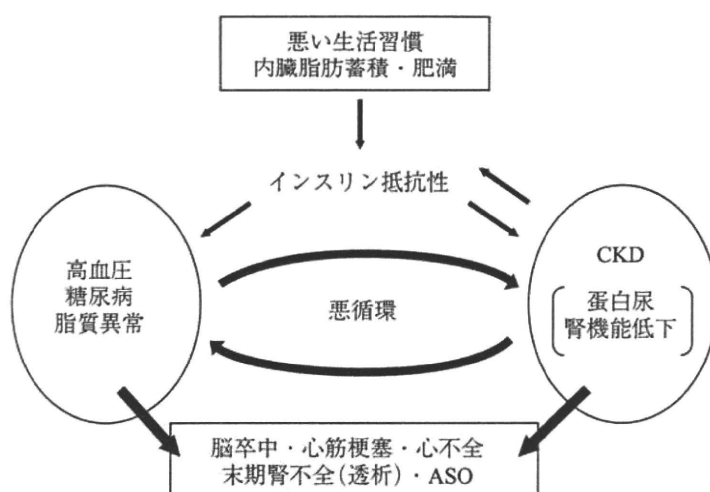


図1 生活習慣と心腎連関の概念(CKD ガイドライン2009より引用)

腎機能評価と CRF の診断

蛋白尿、血尿などの尿異常は CKD の診断基準であると同時に、CRF の診断の契機や発症の予知因子となる。CRF は、基本的には腎機能に基づいて診断されるため、腎機能評価をいかに正確に行うかが課題であった。腎機能評価には従来血清 Cr 値が使用されたが、盲目領域が広く初期の腎機能低下の診断には適さない。血清シスタチン C 値は盲目領域が狭く、初期の腎不全の評価に適しているが、測定法の標準化などの問題から一般的でない。イヌリンクリアランスが最も正確に腎機能を反映するが、これも日常臨床では煩雑である。

そこで、日本腎臓学会では国内71施設、915名の患者のイヌリンクリアランスをもとに日本人のための推定 GFR 推算式($eGFR = 194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287}$ 女性では $\times 0.739$)を求めた。現在腎機能の評価にはこの eGFR が用いられる。腎不全では、急性・慢性の鑑別が重要であるが、エコーなど画像所見で腎皮質の萎縮を認めれば CRF が疑われる。

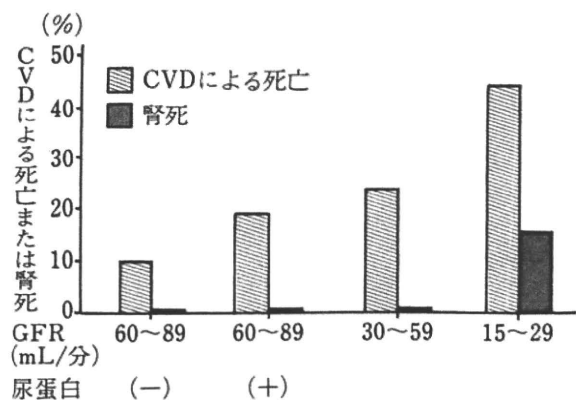
CRF の原疾患と患者数

日本腎臓学会 CKD 対策委員会の調査による

と、専門医による治療が必要な GFR 50ml/min 1.73m²未満の患者数は317万人と推測されている²⁾。新規透析導入者数は生活習慣病に関連した糖尿病性腎症と腎硬化症患者の増加が著しく、糖尿病性腎症が43.4%、慢性糸球体腎炎24%、腎硬化症10%、多発性嚢胞腎2.3%と続く¹⁾。CRF 患者の疾患割合もこの比率に準ずるとされる。糖尿病性腎症や腎硬化症の発症には、悪い生活習慣(運動不足、喫煙、ストレス etc)やメタボリックシンドローム(MS)が深く関与しており、生活習慣改善は CRF の予防・治療の最も重要な因子である(図1)。

心腎連関(CRF と CVD)

CVD の発症率は、アルブミン尿を含む蛋白尿の程度と腎機能低下に比例し、CKD は CVD の最も重要な発症因子である⁵⁾。さらに CKD 患者は、末期腎不全に至るより、CVD での死亡率が高いことが報告された(図2)。透析導入患者の1/3に心不全がみられ⁶⁾、収縮能も拡張能も低下し⁷⁾、心筋繊維化がみられる。CKD における CVD 発症には、古典的な動脈硬化危険因子とともに、CRF に伴う高血圧、代謝性アシドーシス、貧血、電解質異常、高脂血症、尿毒素、高インスリン血症、高ホモシステイン血症、advanced glycation



(Keith DS, et al: Arch Intern Med 164:659-663, 2004 より引用, 改変)

図2 CKD ガイドライン 2009 より引用

表2 慢性腎不全の増悪因子

| | |
|--------|-------|
| ・高血圧 | ・尿路結石 |
| ・心不全 | ・薬剤 |
| ・糖尿病 | ・脱水 |
| ・蛋白尿 | ・肥満 |
| ・高脂血症 | ・喫煙 |
| ・生活習慣病 | ・加齢 |
| ・感染症 | |

end-products (AGEs) の蓄積, MS 等の因子が複雑に関与する。個々の患者で, これら危険因子の病態を把握し, CAVI, 頸動脈超音波, 心電図, 心エコーなどを行うことが動脈硬化や CVD の病態評価に有用である。

CRF 患者の治療

CRF の治療の原則は, 糖尿病性腎症の血糖管理など必要な原疾患治療と, 腎不全進行の共通因子(表2)に対する治療により, 腎機能低下や CVD 発症を抑制することである。方法は, 生活指導, 食事療法, 薬物療法と末期腎不全に至った場合の腎代替療法に分けられる。本稿では CRF に共通な増悪因子に対する治療のうち, 生活指導, 食事療法と薬物療法に限って概述する。

1. 生活指導

以前は運動負荷が腎機能を増悪させるとされ, 安静が推奨された。しかし有酸素運動が腎機能に

好影響との報告もあり⁸⁾, CRF 期でも過労を避け睡眠や休養を十分取れば, 安静を強いる必要はない。また, 喫煙, アルコール多飲, 肥満は腎機能増悪因子であり, 禁煙, 節酒, 肥満の是正を指導する。

2. 食事療法

食事療法の基本は, 異化を亢進させない十分なカロリー摂取と, 蛋白質制限である。厳格な蛋白質制限は, 腎保護効果が顕著との報告と, 限定的な効果しかないとの報告もあり⁷⁾, 見解の一致はみない。コンセンサスとして, 厳しい制限による患者の QOL 低下に配慮した蛋白質摂取 0.6~0.8g/kg/day が推奨される。カロリー摂取量は, 標準体重, 年齢, 性別, 活動性をもとに決定される。成人男子で事務職, 軽い運動を行う活動レベルでは 35~40kcal/kg/day を目安とし, 肥満や糖尿病があれば 25~30kcal/kg/day に減じる。また, 減塩指導は血圧管理にも重要であり, 1日 6g 未満とする。CRF が進行し, 体液量過剰となると水分制限も必要となり, 1日尿量+400ml 程度が飲水量の目安となるが, 水分は食事にも含まれるため, 塩分制限が守られなければ効果はない。高 K 血症を認める場合は, 果物や生野菜などの制限や, 煮出し野菜の摂取などを指導する。注意点は, 野菜の煮出しは行っているが, 昆布や椎茸の出し汁を料理に用いたり, 抹茶やコーヒーなどに K が含まれることを知らない患者が多いことである。患者指導のさいは, 食品をお湯や水で抽出した液には K が含まれる点を強調して説明するとよい。

3. 薬物療法

1) 降圧療法

GFR の低下速度は, 降圧程度が大きいほど遅くなる¹⁰⁾。高血圧ガイドライン¹¹⁾では, 腎障害を伴う患者の降圧目標は 130/80mmHg, 蛋白尿 1g/day 以上であれば 125/75mmHg を推奨している。降圧薬は, 蛋白尿減少・腎保護効果と同時に左室肥大の抑制など心保護作用が報告されている

レニン-アンジオテンシン系(RAS)抑制薬であるACEIやARBを第一選択とし、効果不十分のときは、利尿薬またはCa拮抗薬を併用する。RAS抑制薬では高K血症や血清Crの急性の上昇に注意し、少量から投与を行い、開始初期は血清Cr、K値の定期的検査を行う。

2) 蛋白尿抑制治療

腎機能の低下速度は蛋白尿に比例するため¹²⁾、蛋白尿対策を行う。RAS抑制薬は降圧効果に加え、糸球体内圧の低下作用による蛋白尿減少効果がある。また、抗血小板剤やCa拮抗剤にも蛋白尿減少効果が報告された薬剤がある。蛋白尿については、eGFRが同じであっても蛋白尿の有無とその程度により、腎機能低下速度やCVDなど有害事象の発生率に差がみられることが報告されており、CKDガイドラインの見直しが検討されている。

3) 貧血治療

CRFではエリスロポエチン(EPO)の相対的不足、尿毒素による骨髄抑制や赤血球寿命の短縮のため腎性貧血を認める。腎性貧血と診断する前には、消化管出血などの腎性以外の貧血要因を必ず除外する。ヘモグロビン(Hg)の管理目標はCKDガイドライン、K/DOQIガイドライン、日本透析学会などが基準を示しているが、Hb 11g/dl未満ではEPO製剤の投与を検討し、Hb 10g/dl以上~12g/dl未満を管理目標とする。Hb 12g/dl以上では、死亡や心不全などのリスクが高まるとされ注意が必要である。鉄欠乏が存在する場合は、経口または静注で補充する。

4) 脂質異常の治療

脂質異常症のCKDに対する影響は多数の研究が示しており、TC上昇、TG上昇、LDLコレステロール(LDL-C)上昇、HDLコレステロール(HDL-C)低下はそれぞれCKD発症および進行の危険因子である。また、脂質異常はCVD発症の危険因子でもあり、管理目標はLDL-C 120mg/dl未満が推奨される。しかし、透析患者でHMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)の有用性を検討

した大規模試験¹³⁾¹⁴⁾では、スタチンを投与してもCVD発症率やCVDによる死亡率の改善はみられなかった。日本人CKD患者の脂質管理目標に対するエビデンスは不十分であり、大規模試験の結果を考慮すれば、動脈硬化の高リスク群や糖尿病患者などでは、早い段階からより厳しい管理基準が必要と思われる。

治療にはTC、LDL-Cを低下させ、蛋白尿減少や腎機能低下抑制効果があるスタチンを使用する。CRF期では、スタチンやフィブラート系薬を投与したさい、頻度は高くないが横紋筋融解症を生じることがある。症候の程度は、筋原性酵素の軽度上昇から急性腎不全を呈するまでさまざまであり、薬剤投与時はこれを念頭におく。スタチンとフィブラート系薬の併用はCKDのステージに関わらず原則禁忌であり、フィブラート系薬の単独投与もCKD4期以降では行わない。難治性ネフローゼ症候群に用いるシクロスポリンも、スタチンやフィブラートと併用したさい横紋筋融解症の危険が増すため併用しない。また、新しい薬剤として小腸内でコレステロール吸収を阻害するエゼチアゼムがある。エゼチアゼムはスタチンとの併用で強力にLDL-Cを低下させ、スタチン単独で効果不十分であったCKD合併の脂質異常症に対し、さらなる積極的治療が期待される。

4. 二次性副甲状腺機能亢進症(SHP)の治療

従来腎障害に伴う骨・ミネラル代謝異常は、骨病変を中心に腎性骨異常栄養症とよばれた。しかし、CKDに伴う骨・ミネラル代謝異常は、血管を含む全身に石灰化を引き起こし、生命予後に重大な影響を及ぼすことが明らかとなり、疾患観念の変化とともに骨ミネラル代謝異常(CKD-MBD)と呼ばれる。CRFでは活性型ビタミンD産生と血清Ca値の低下に伴い、副甲状腺ホルモン(PTH)の上昇がみられる。PTH上昇は血管石灰化により生命予後に影響を与えるため、PTH抑制に活性型ビタミンD製剤を投与する。このさい、P制限が不十分だと高Ca、高P血症を助長し、

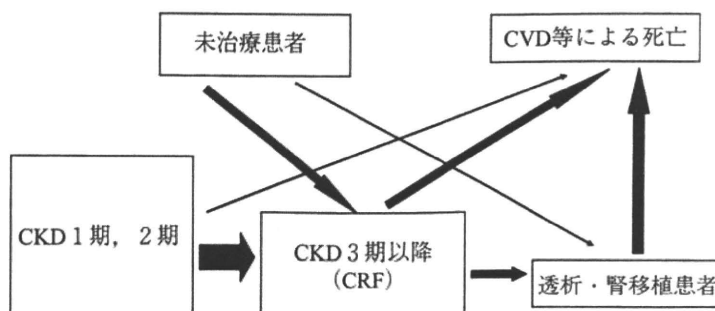


図3 CRF患者の発生と経過
透析患者を減らすにはCRFへの進展を抑制するとともに、未治療患者をなくす必要がある。

異所性石灰化を増悪させるため、必ず投与前に蛋白質・P制限食を指導し、血清P値の低下をはかる。血清P値5.5mg/dl以上では、食事制限に加え炭酸Ca製剤を投与する。

最近透析患者ではSHPの治療に、副甲状腺のCa受容体に作用してPTH分泌を抑制するシナカルセトや、高P血症にセベラマー塩酸塩や炭酸ランタンが使用可能となり、SHPやCKD-MBDの治療の幅が飛躍的に広がった。現時点でこれらの薬剤は保存期CRFでは使用できないが、Caを含まないP吸着剤は血管石灰化抑制のメリットがあり、透析患者以外の適応拡大が待たれる。

薬剤使用の注意

CRFでは正常者に比べ薬物の吸収、代謝、排泄の過程で違いがみられる。腎排泄薬剤だけでなく肝代謝薬剤でも、その代謝産物が腎排泄性であれば用量に注意を要する。減量が必要な代表的薬剤には、アミノグリコシド系、セフェム系、ニューキノロン系などの抗生剤、ヒスタミン受容体拮抗薬、向精神薬などがある。臨床でよく経験するのは、NSAIDsによる腎血流低下に伴う腎不全の悪化、利尿剤による脱水(腎前性腎不全)、ビタミンD製剤による高Ca血症、抗ウイルス薬による精神症状などである。造影剤使用後の透析は腎不全悪化予防には効果がなく、検査前後に生理食塩水の点滴を行う。MRI造影剤であるガドリニウムは腎性全身線維症との関連が指摘されており、

CRFには原則使用しない。その他、腎不全時の薬剤投与量の詳細については、腎不全時の薬物使用(臨床透析2000 vol.16 no.3)などを参照されたい。

高齢CRFの治療の注意

高齢者ではCVDの合併が多く、急激な降圧によりCVDやCRFを助長することがあり、降圧はできるだけ緩やかに行う。急激な塩分制限も、食思不全や血圧低下の原因となり注意を要する。また、運動不足により骨折の危険が増大するため¹⁵⁾、散歩や体操など軽い運動を勧める。CRFでは上述のように、使用に注意を要する薬剤が多く、高齢者は複数の医療機関や診療科を受診していることが多いため、他院の処方にも注意を向ける。

終わりに

透析関連の医療費は全体の4%を超え、透析患者数の抑制は医療経済的にも大きな問題となっている。本稿ではCRF患者の維持療法や悪化予防法について述べてきたが、最大の課題はCRFを予防することにある。また、本稿では糖尿病性腎症について個別に触れられなかったが、糖尿病患者で治療されているのは全体の50%に過ぎず、未治療糖尿病患者の40%は糖尿病性腎症に至る。CRFや透析患者を減らすためには、未治療患者

をなくすことも不可欠である(図3)。そのためにも、教育、行政を含めた総合対策が必要である。は検診受診の徹底、医療教育を小中学生時から行うなど、教育、行政を含めた総合対策が必要であろう。

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の透析状況の現況2008.
- 2) 日本腎臓学会編：CKD 診療ガイドライン2009.
- 3) 渡辺 毅：CKD の2つのエンドポイントと実態 世界のCKD の実態. 腎と透析67巻増刊：74-85, 2009.
- 4) 渡辺 毅：CKD 進展リスクファクター対策 脂質異常症. 日本臨床66巻9号：1761-1769, 2008.
- 5) Sarnak MJ, et al：Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Circulation* 108：2154-2169, 2003.
- 6) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の透析状況の現況1996.
- 7) Maria Angela Losi, Bruno Memoli, Carla Contaldi, et al：Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients on chronic haemodialysis：Nephrol Dial Transplant, Jan 14, 2010.
- 8) Inge E, Anne BH, Bo FR, et al：Exercise training and the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 33：235-252, 1999.
- 9) Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al：The effect of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 330：877-884, 1994.
- 10) Bakris GL, et al：Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes：a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 36：646-661, 2000.
- 11) 高血圧治療ガイドライン2009. JSH2009.
- 12) Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, et al：Proteinuria and the risk of development end-stage renal disease. *Kidney Int* 63：1468-1474, 2003.
- 13) Wanner C, Krane V, Ruf G, et al：Rationale and design of a trial improving outcome of type 2 diabetics on hemodialysis. Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie Investigators. *Kidney Int Suppl* 71：222-226, 1999.
- 14) Fellström B, Holdaas H, Jardine AG, et al：Effect of rosuvastatin on outcomes in chronic haemodialysis patients：baseline data from the AURORA study. *Kidney Blood Press Res* 30 (5)：314-322, 2007.
- 15) 森本茂人：高齢者の肥満・痩せと老年疾患との関係：Geriatric Medicine 46巻5号：461-463, 2008.

CKD 対策の新たな展開

福島県立医科大学 腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科（第三内科）

渡 辺 毅

2010年

岐 阜 県 内 科 医 会

CKD 対策の新たな展開

福島県立医科大学 腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科 (第三内科)

渡 辺 毅

司会 これからランチョンセミナーに入りたいと思います。座長の石塚先生、よろしくお願ひします。

石塚 続きまして、お食事を召し上がりながら講演を進めたいと思います。ランチョンセミナーをノバルティスファーマの共催ということで開催させていただきます。本日のご講演は、福島県立医科大学の渡辺毅先生に、「CKD 対策の新たな展開」ということでお話ししていただきたいと思ひます。渡辺先生は非常にご高名な先生ですので皆さんご存じかと思ひますけれども、恒例ですので、履歴をご紹介したいと思ひます。

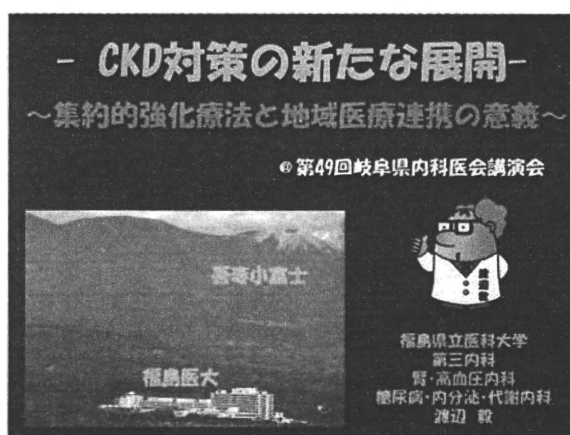
渡辺先生は、日本内科学会専門医部会の会長であられまして、私も専門医部会でいつも先生と一緒にさせていただいておりますけれども、臨床内科学に関して非常にご造詣深い先生でございます。その中でもとくに高血圧、腎臓病学、糖尿病学に関してご専門で、これに関するお話を本日はしていただきたいと思ひます。渡辺先生は、昭和49年に東京大学の医学部をご卒業になられまして、茨城県立中央病院内科の勤務を経られましてから、昭和52年に医学部附属病院の第一内科の医師としてご出発になっておられます。その後、アメリカ・ミシガン州立大学生化学部にご留学になられまして、61年には東京大学医学部附属病部院第一内科の助手にご就任になっておられます。その後、平成4年から9年にかけて東大第一内科の助教授をお勤めになられまして、平成9年から福島県立医科大学第三内科の教授で現在に至っておられます。日本内科学会の総合内科専門医、腎臓専門医、糖尿病の専門医・指導医でございます。編集委員といたしまして、日本内科学会の雑誌の編集委員をお務めになられまして、さらに Endocrine Journal の編集副主任をお務めに

なっております。本日は、渡辺先生のご専門であります腎臓病学、とくにCKDの診療ガイドが新たに出されまして、それに関する腎臓病学のお話を、高血圧の話も含めてお話しいただけるのではないかと思ひます。渡辺先生、よろしくお願ひいたします。

渡辺 石塚先生、ご紹介どうもありがとうございます。福島から参りました渡辺でございます。

【CKD 対策の新たな展開 ～集約的強化療法と地域医療連携の意義～】

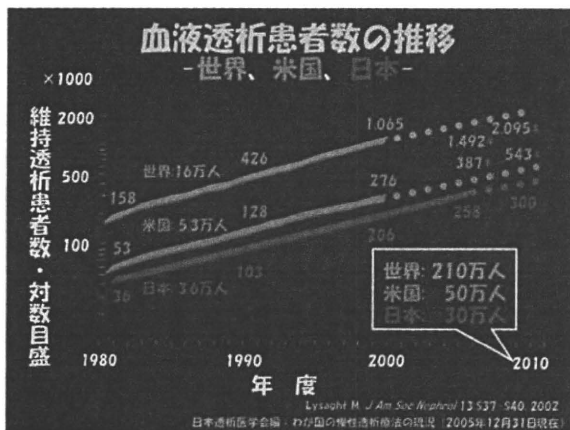
私は最初に必ずこの福島医大の鳥瞰写真(図1)を出すのですが、我々の大学はこのような山の中にあります。この風景からご想像のように、福島県は僻地が多く、医療崩壊の先進県です。先進ではありませんね、医療後進県でしょうか。ご存じの県立大野病院の問題もございますし、人口当たりの医師数も全国の下位(9位)です。一方、生活習慣病は、先進県といったら変ですが、肥満や糖尿病の人口比の頻度はトップ5に入っております。医療崩壊と生活習慣病は、今日の話のキーワードと言って良いと思ひます。



(図1)

【血液透析患者数の推移】

今日のテーマである慢性腎臓病（CKD）の大きな問題は、透析患者さんの急速な増加です。2000年に、およそ世界で100万人、日本で20万人、アメリカで27万人だった透析患者数が、2010年、来年には、世界で210万人と10年で2倍、アメリカで50万人、日本で30万人に増加し、世界的な保健衛生上の問題となっています。人口比では、日本は世界的にも、透析患者さんが口比で台湾に次いで多い国です（図2）。このことは、患者さんのQOLの問題だけでなく、ほとんどの透析費用を公費で賄っている日本では医療費経済の問題も大きいのです。すなわち、医療費が日本では一般医療費30数兆円のうち、1兆5000億円程度が透析という一つの治療法に使われるのです。新規の透析導入を減らすことは、国民衛生上も医療経済的にも重要な課題です。透析導入の予知には検尿による蛋白尿が最も有用なので、日本腎臓学会では、従来から検尿のキャンペーンを行い、腎疾患の早期発見・介入によって、透析導入を抑制する試みを行って来ました。

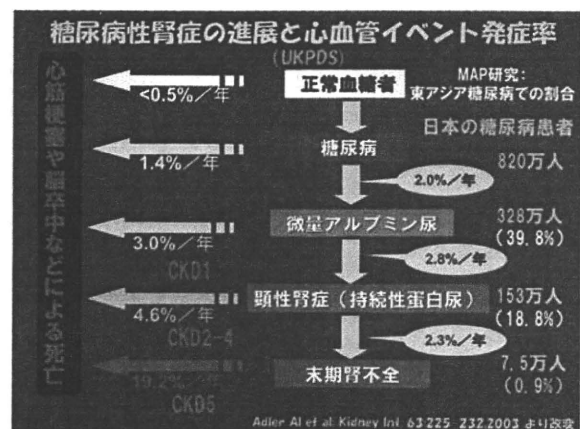


(図2)

【糖尿病性腎症の進展と心血管イベント発症率】

CKD（慢性腎臓病）対策は、透析導入の抑制は勿論大事ですが、心血管イベント発症の抑制にも大きな意義があるのです。その根拠となるデータが2000年頃までに多く出てきた訳です。例えば、これはUKPDSというイギリスの2型糖尿病の患者さんに対する経口剤を中心とした治療介入の結

果を示すデータです。UKPDSはビグアナイド薬の糖尿病合併症発症の抑制効果が見直される契機となった研究としても有名です。ご覧のように、腎症は、正常アルブミン尿、微量アルブミン尿、顕性蛋白尿、腎不全と毎年2～3%の確率で病期が進行していきます。これは、日本人の糖尿病でもほぼ同じです。一方、心筋梗塞や脳梗塞による年間の死亡率は、糖尿病でない方はイギリスでも0.5%以下、日本では多分0.2～0.3%と思います。ところが、糖尿病患者さんでは、心血管イベント（心筋梗塞、脳卒中）による死亡率は、正常アルブミン尿で1.4%、微量アルブミン尿期で3.0%、顕性蛋白尿期で4.6%、末期腎不全期で19.2%といわば相乗的に増えていきます（図3）。すなわち、心血管死は糖尿病だけでも増加しますが、アルブミン尿、さらに腎機能の低下が加わると、非常に増える訳です。しかも、日本を含むアジア10カ国での糖尿病患者の実態調査であるMAP研究や日本の糖尿病患者の観察研究であるJDCS研究でも糖尿病の患者さん全体の微量アルブミン尿の頻度は4割位、顕性蛋白尿は、日本で15%位、東アジア全体では19%という数字が出ています。すなわち、糖尿病患者さんの約6割は、非常に高い心血管死亡リスクを持っているのが現実です。



(図3)

【腎機能・蛋白尿と死亡および腎死の関連】

アルブミン尿と腎機能低下が心血管死亡リスクとなるのは糖尿病の場合だけではありません。スライドは、北カルフォルニアの医療保険加入者の