

健診において高血糖とCKD所見の合併例では、取り扱いをもっと積極的にすべきである

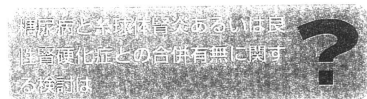
障害の抑制が可能であり、さらに長期予後も改善することがSteno-2研究で証明された¹³⁾(3次予防)。すなわち、DMNは適切な治療によって、進行抑制のみならず寛解も可能であり、早期に治療開始する程末期腎不全および心血管イベントの予防の観点からも効果的である。



□糖尿病性腎症の早期診断はアルブミン尿と推定腎濾過量(eGFR)(Tips 1)測定で可能である

DMNは高血糖という単一の病因で、定型的経過をとるので、病期分類がなされている。通常は、微量アルブミン尿(第2期)を経て顕性蛋白尿期(第3期)、腎不全期(第4期)、末期腎不全期(第5期)へと進行する。CKDの病期分類が腎機能を中心とされているのと異なり、DMNの早期診断で

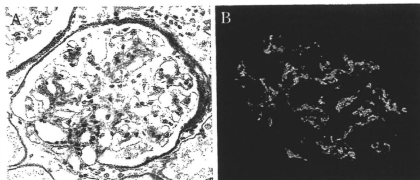
尿中アルブミン定量が重視される理由である。ADA (Diabetes Care 27 (Suppl. 1):S79-S83, 2004)と日本糖尿病学会の「糖尿病診療ガイド」は、尿中アルブミン定量を1型で診断5年後から毎年、2型では診断後毎年測定することが勧められ、DMN早期診断基準は、1日30mg、30mg/gCr、または20 μ g/分以上である。また、軽度な高血圧が微量アルブミン尿に先行する場合があること¹⁴⁾、正常アルブミン尿の患者でも少なからず(22%)腎機能低下と特徴的な腎組織学的変化が観察されること¹⁵⁾も報告された。したがって、アルブミン尿定量に、受診ごとの血圧測定(130/80mmHgが基準値)、定期的なeGFRによる腎機能評価を併用すればDMNの早期診断の感度はさらに高くなる。しかし、この診断基準では他の腎疾患の鑑別(特異度)は完全でなく、必要に応じた腎生検は必要である。



また、高血糖を有する患者で蛋白尿を呈している場合には糖尿病性腎症の存在を念頭に入れるこ

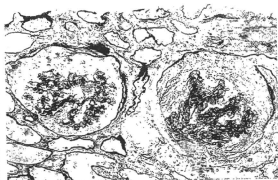
とはもちろんであるが、糖尿病と他の糸球体病変との合併症例を考慮していく必要もある。Orfilaらは糖尿病性腎症66人中10人にIgA腎症の合

Box 2 糖尿病合併IgA腎症



50歳男性。糖尿病歴7年、血糖コントロール良好であったが、検診にて尿蛋白2+、尿潜血3+を指摘。腎生検にてメサンギウム細胞の増殖とIgAの沈着が認められ、IgA腎症と診断(A:PAS染色、B:抗IgA抗体染色×400)。

Box 3 糖尿病合併半月体形成性糸球体腎炎



72歳男性。糖尿病歴8年、これまでに尿蛋白、尿潜血を指摘されたことはなし。血尿出現し、近医を受診したところ蛋白尿および腎機能低下を指摘され、腎生検にて半月体形成性糸球体腎炎と診断(PAM染色×200)。

Type 推定腎濾過量(eGFR)による腎機能評価

腎機能評価は従来、血清クレアチニン(Cr)値で行われることが多かった。しかし、筋肉由来のCrの血中濃度は、年齢、性別、体格などの筋肉量を決定する因子に依存して、腎機能の基本である腎濾過量(GFR)の絶対値を正確に反映しない。GFRは、イヌリンなどの糸球体濾過された後、尿管にて再吸収も分泌もされない外因性物質のクリアランスでの測定が基本である。しかし、手順が大変煩雑であるため、内因性物質Crのクリアランス(Cr)で代用されるが、Crは尿管管から僅であるが分泌され、GFRより数%の誤差を生じ、腎不全ではこの誤差が大きくなる欠点があり、かつ日常診療ではやはり煩雑である。簡便な腎機能評価法として、Cockcroft-Gault式による推定Cr [eCr=(140-年齢)×体重/72×血清Cr値(mL/min)]とMDRD式による推定GFR [eGFR=186.3×年齢^{-0.203}×血清Cr値^{-1.154}(mL/min/1.73m²)(女性係数:×0.742)]が経験式として米国で提唱された。しかし、日本腎臓学会のCKD対策委員会での検討で日本人でのMDRD式によるeGFRとイヌリン・クリアランス法によるGFRの比較から、日本人のためのeGFR推定式は、MDRD式で求めた値(Jaffe法による血清Cr値=酵素法Cr+0.2(mg/dL)を使用)に0.881を乗じた値が近似であると結論され、3年前の第48回日本腎臓学会総会で発表された。しかし、MDRD式による日本人とアメリカ人のeGFRの分布は大きく異なり、国際的なKDOQIのCKD病期分類3期(CKD3)に相当するeGFR(60mL/min/1.73m²以下)は日本では18.7%、米国では4.3%[Coresh, et al (2003)Am J Kid Dis 41:1]であり、MDRD式の変法の日本人への妥当性に疑問が持たれた。そこで、日本腎臓学会のCKD対策委員会の主導で、全国の多施設にて900名以上の患者でのイヌリン・クリアランスと血清Cr値を測定(血清シスタチン値も同時測定)して、日本人独自のCKD診断のためのeGFR推算式が策定され、本年の日本腎臓学会にて発表された。この式を用いた日本人のCKD3は人口の9.1%であった。今後は、日本人のためのeGFR推算式:eGFR=194×Cr^{-1.094}×Age^{-0.287}(女性の場合:×0.739)による腎機能評価を日本人での標準とすべきである。

Cons

併を報告した⁴⁾。またYumらは糸球体腎炎の合併は29~44%に認められたとしている⁵⁾。糖尿病歴が比較的短いのにネフローゼ症候群を呈す場合、糖尿病性網膜症を欠く場合、血尿を合併する場合、急激な腎機能の低下例など、腎生検を含めた精査を行うと、糸球体腎炎の合併が見られることがある。実際に最近我々が経験した糖尿病合併腎炎の具体例を示す(Box 2, 3)。どちらの症例においても糖尿病に特徴的とされる結節性病変などの病理所見は認められなかった。一方、逆に糖尿病歴が長く慢性腎不全の状態であるにもかかわらず、1g/日以下の蛋白尿で、腎機能低下の進行が極めて緩徐な例などは糖尿病性腎症よりもむしろ良性腎硬化症の合併が疑われる。糖尿病性腎症の診断を行う際には、網膜症や神経症の合併所見などが参考になることも多く、これらの存在の有無や病期を把握することも極めて重要である。

糖尿病でCKD合併例の予後は?



糖尿病性腎症による高度蛋白尿を合併したCKD患者の腎機能予後は不良である。しかしながら、加齢による腎硬化症などで尿所見の乏しいCKDステージIIIの患者で、糖尿病の有無が腎機能悪化の危険因子になるかどうかはさらなる検討が必要である。茨城県の住民健診での結果でも、糖尿病で長期間の加療後にはGFR低下する症例は多いものの、軽症での糖尿病では腎機能低下となるものは、糖尿病(高血糖)のものより有意に少ないことが明らかとなっている⁶⁾。ただし、CVD発症の危険性については、糖尿病もCKDも独立した危険因子であることが知られており、十分な注意が必要であることはいうまでもない。血糖コントロールを厳格に行うことに加え、血圧に関してもレニン-アンジオテンシン系阻害薬を用いて

健診において高血糖とCKD所見の合併例では、取り扱いをもっと積極的にすべきである

なぜ早期発見・介入ができていないのか



□腎症の早期発見・介入の阻害要因は、健診システムが診療に直結しないことによる

生活習慣病による末期腎不全と心血管イベントが激増している原因は、実地医療において、IGT・糖尿病と腎症の早期発見と適切な介入に問題があると考えられる。具体的には、(1)IGT・糖尿病とCKDを早期発見するための健診と生活指導・医療機関へのリクルートなどの保健指導、(2)かかりつけ医、糖尿病専門医と腎臓専門医によるCKD治療から成る地域医療システムにおける問題である。

1)健診システム

健診受診率は、厚生労働省(厚労省)のデータでは2005年度は全国平均43.8%で、後述する特定

健診で目標とする65%には程遠い。さらに、糖尿病820万人、高血圧3,500万人の予測患者数に対する受療率が3割程度(平成17年の厚労省調査の糖尿病患者数246万9,000人、高血圧患者数780万9,000人)という低さである。さらに、受療(通院)患者に対する尿中微量アルブミン定量、eGFRなどのCKDスクリーニング法の普及が不十分で、介入が遅れている可能性が高い。

2)診療連携

糖尿病と腎症(CKD)の治療目標達成に有効性が証明されている集学的強化治療(multi-factorial intensive therapy)は、厳格な食事指導、生活指導、良好な薬剤コンプライアンスなどが必須で、医師を中心とした栄養士、看護師、薬剤師、心理士などから構成される医療チームによる診療体制が必須である。また、かかりつけ医、糖尿病専門医と腎臓専門医との双方向的な連携による効率的な医療チームが望ましい。実際、DMN患者を糖尿病・腎臓統合クリニックへ転院することによ

130/80 mmHg未満にすること、さらに1g/日以上以上の蛋白尿が出現している場合は125/75 mmHg未満とすることも腎機能障害進展抑制には必要である。M

文 献

- 1) Araki S, Haneda M, Sugimoto T, et al(2005) Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 54: 2983-2987
- 2) Konta T, Hao Z, Abiko H, et al(2006) Prevalence and risk factor analysis of microalbuminuria in Japanese general population: the Takahata study. *Kidney Int* 70: 751-756
- 3) Garg AX, Kiberd BA, Clark WF, et al(2002) Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III. *Kidney Int* 61: 2165-2175
- 4) Orfila C, Lepert JC, Modesto A, et al(2002) IgA

nephropathy complicating diabetic glomerulosclerosis. *Nephron* 79: 279-287

- 5) Yum M, Maxwell DR, Hamburger R, et al(1984) Primary glomerulonephritis complicating diabetic nephropathy. *Hum Pathol* 15: 921-927
- 6) Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, et al(2007) Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 71: 159-166
- 7) 猪俣茂樹, 他(2005)糖尿病性腎症の新しい診断基準. *糖尿病* 48: 757-759

かい ひらやす, うすい じょういち, やまがたくにひろ

筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻腎臓病態医学分野

(〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1)

Pros

て腎機能の低下速度が有意に改善すると報告されている(初年度 0.52 mL/min/year, 3 年目 0.003 mL/min/year; $p=0.003$)¹⁶⁾。

したがって、健診による検査異常者(糖尿病とCKD)に対する保健指導や積極介入が非効率または無駄なのではなく、健診・保健指導と診療連携の運用またはシステムの改良が必要だと考えられる。

今後必要な対策は

□糖尿病性腎症の早期介入促進には、啓蒙活動と政策的改善が必要である。

以上の観点から、健診・保健指導と診療連携の現在までの取り組みと今後の展望に触れる。

1) 健診システムと保健指導の連結(特定健康診査・保健指導への期待と危惧)

内臓脂肪型肥満(インスリン抵抗性)によって、糖尿病、脂質代謝異常、高血圧、メタボリック症候群などの生活習慣病の増加が、動脈硬化性疾患、心血管イベントの病因となっている。この生活習慣病の激増に対して、健診も早期発見・治療という二次予防主体から危険群の早期発見と保健指導を中心とした一次予防へ転換が求められている。そこで、平成 20 年度から開始される 40~74 歳の保険加入者に実施する特定健康診査・保健指導では、受診者の追跡と肥満、検査異常者に対する保健指導が保険者に義務付けられた。一方、特定健康診査・保健指導では、心血管疾患とインスリン抵抗性・生活習慣病と密接に関連する重要な危険因子である CKD がシステム上位置付けられていない。すなわち、健診の必須項目には、尿蛋白は採用されたが、血清 Cr 値は不採用で、CKD の早期発見が困難で、心血管イベント発症に対する CKD の重要性を考慮すると疑問が残る。また、保健指導法の内容に関しても、必須項目の尿蛋白陽性者の場合の生活指導法なども明示されていない。そこで、日本腎臓学会では、エビデンスに基づいて検証する筆者の属する検証委員会を中

心に組織して、今後これらの問題点を検討する予定で活動中である。

2) かかりつけ医、糖尿病専門医と腎臓専門医の連携体制構築の模索

糖尿病と DMN の的確な病態診断に基づく治療方針を立てるには糖尿病および腎疾患に関する専門的な知識、技量、経験をもつ糖尿病専門医と腎臓専門医の関与が望ましい。生活習慣病(糖尿病、高血圧など)の診療を担当する非腎臓専門医が尿異常所見(蛋白尿・血尿)、腎機能低下を発見した場合、どの病期に専門医に紹介(コンサルテーション)するべきかについてのエビデンスも存在する。例えば、1966 年から 1998 年までの「紹介、コンサルテーション、血液透析、腹膜透析、腎代替療法、腎疾患」をキーワードとした Medline の文献検索に基づいた検討で、血清 Cr 値の基準値上限を超えた場合には、患者の健康指標と医療費の評価項目でかかりつけ医よりは腎臓専門医の診療が優れているとの結論が得られたことから、カナダのガイドラインでは CKD 患者は腎臓専門医での診察が推奨されている¹⁷⁾。一方、最近の東アジア 10 カ国 103 施設の調査(MAP 研究)¹⁸⁾では、糖尿病患者のうち、微量アルブミン尿が 39.8%、顕性蛋白尿が 18.8% に認められた。この結果を、2006 年の厚労省の調査による糖尿病患者 820 万人に当て嵌めると、微量アルブミン尿(第 2 期)290 万人、顕性腎症(第 3 期)140 万人に相当する。2007 年 11 月時点での全国 3,500 人強の糖尿病専門医と 2,800 人強の認定腎臓専門医では、その多様な日常業務を考慮すると、総ての DMN 患者の総ての治療経過に関与することは不可能である。したがって、患者の通院の便宜も考慮すると慢性期のほとんどの時期はかかりつけ医(プライマリーケア医)が担当する必要がある、長期的な全人的診療と患者の利便性を考慮してもかかりつけ医の診療が望ましい(Box 1)。また、限られた医療の人的資源の効率的運用の立場からも、地域単位に組織された病診連携の確立が望ましい。具体的には、①健診で発見された検査異常者は保健指導を行い、必要に応じてかかりつけ医にリクルートして IGT・糖尿病、CKD の診断を

健診において高血糖とCKD所見の合併例では、取り扱いをもっと積極的にすべきである

確定する、②一定の紹介基準(診療ガイド)を満たす患者を専門医療機関に紹介し、他の患者はかかりつけ医で治療と紹介基準を満たすか否かを経過観察する、③専門医療期間に紹介された患者は専門的診察、諸検査を施行して診断と治療方針を決定する、④治療方針を紹介元の健診機関、かかりつけ医に報告し、症例に応じて定期的な診療をかかりつけ医に依頼する、⑤患者はかかりつけ医に定期受診し、病態に応じて年1~2回の頻度で検査成績を持参して専門医療機関を受診し、病態の再評価と治療方針の見直しを受け、診療機関に伝達する、という健診と診療連携が統合されたシステムが必要である。日本腎臓学会の「CKD診療ガイド」でもそのように提唱されている。

一方、増え続ける糖尿病とCKDの対策としての国家レベルでの診療ネットワークのシステム作りの重要性も認識され、国家レベルでの医療連携やチーム医療による糖尿病対策のシステムの検証と政策立案を目的に、厚労省の戦略研究として、平成17年からは糖尿病に対する3つのプロジェクト(J-DOIT1, 2, 3)が、平成19年からは、CKDを対象とした「かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防の為の診療システムの有用性を検討する戦略研究(From-J)」が開始されて進行中であり、成果が期待される。

3)啓蒙活動の重要性

糖尿病とCKDの早期発見には、市民への啓蒙活動による企業、一般(生活習慣病)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およびかかりつけ医における早期診断法の普及が必須である。厚労省は、健康日本21のキャンペーン、生活習慣病の早期発見を主目的に健診制度を改革した。また、日本医師会、糖尿病協会(患者団体)と糖尿病学会の協力による糖尿病対策推進会議の今後の成果も期待される。CKDの概念の



提唱以来日本腎臓学会ではCKD対策委員会を組織し、疫学的には日本人の推定GFR算定式の作成に基づくCKDの実態解明、様々なコホートでの観察研究によるCKD患者の自然経過の解明や診療ツールの策定、日本腎臓学会と関連団体を中心とするCKD対策協議会の運動、アジアを中心とする国際的なCKD対策運動の連携を柱とした活動などで成果を挙げており、さらにこれらの方向での活動が継続される。また、日本腎臓学会創立50周年記念行事として全国で200回以上のCKDの啓蒙キャンペーンを行った。今後もCKD対策委員会および協議会が主催した市民レベル(世界腎臓デーなど)およびかかりつけ医レベルの講演会などの啓蒙活動を予定している。

また、かかりつけ医、糖尿病専門医と腎臓専門医の連携の構築には病診連携パスのようなシステムと非専門医に対する診療指針が重要である。日本糖尿病学会からは、腎臓専門医を含む非糖尿病専門医に対して、「糖尿病診療ガイド」が出版され、日本腎臓学会では、2004年に「検尿の勧め」

慢性腎臓病（CKD）診療と検査

筑波大学大学院人間総合科学研究科
臨床医学系腎臓内科
教授 山縣 邦弘

I はじめに

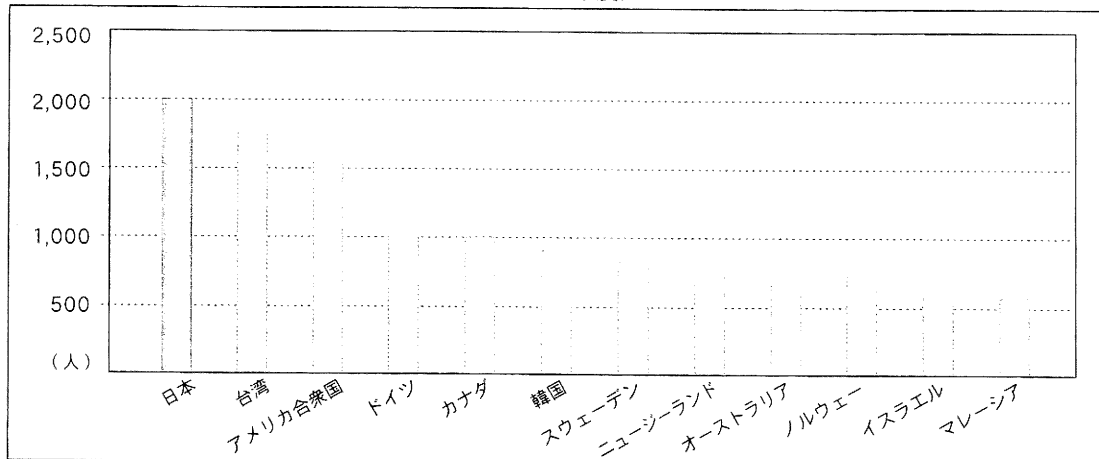
我が国の透析患者は人口あたりでは世界一であり、なおかつ現在も増加を続けている（図1）。透析療法が必要な末期腎不全患者にとっては、維持透析治療がQOL(Quality of Life)を阻害すると同時に社会生活を送るのに多大な障害となっている。また社会に与える影響として透析療法に要する医療費も1兆2千億円を超え、多大なものとなっている。このような社会的、経済的な状況に加え、蛋白尿や腎機能低下が心臓血管病の発症リスクとしてきわめて重要であることが明らかとなり、腎臓専門医だけでなく、かかりつけ医や非腎臓専門医の腎疾患に対する認識が大きく変貌をとげた。また治療法がないといわれていた腎疾患に対する有効な治療方法についてのエビデンスが蓄積されてきたこと、さらに適切な時期の腎臓専門医とかかりつけ医

との併診による治療が、腎疾患患者のその後の生命予後だけでなく、医療費抑制効果があることも知られるようになった¹⁾。このような中で、最近にわかに慢性腎臓病(Chronic kidney disease；以下CKD)が脚光を浴びている。そこで本稿ではCKDの概念、CKDが注目されることになった背景、CKD診断のための検査を中心に概説する。

II CKDの概念

CKDとはIgA腎症、糖尿病性腎症といった一つの疾患を指す言葉ではなく、メタボリックシンドローム、心臓血管病(CVD)と同様、一連の疾患群を指す言葉である。すなわち、腎障害を示す所見(蛋白尿あるいは病理、画像所見、尿・血液等の検査)またはGFRが60mL/min/1.73m²未満の中等度の腎機能低下が3ヶ月以上

図1 人口100万人あたりの国別透析患者数(2005年度)



USRDS および日本透析医学会の調査

表1 CKDの定義

- 定義：下記の1、2のいずれか、又は、両方が3ヶ月間以上持続する
1. 腎障害の存在が明らか
 - (1) 蛋白尿の存在、または
 - (2) 蛋白尿以外の異常病理、画像診断、検査（検尿／血液）等、で腎障害の存在が明らか
 2. $GFR < 60$ (mL/min/1.73m²)

続く場合に、慢性腎臓病（CKD）と診断される（表1）。このCKDは2002年にK/DOQIにおいて定義が示され²⁾、2005年にはKDIGOにより、国際的にCKDの定義、腎機能の評価法などが定められ普及してきた³⁾。我が国においては、日本腎臓学会が中心となり、CKD診療ガイドの刊行やCKDキャンペーンなどを介し、広くかかりつけ医／非腎臓専門医の方々にも概念の普及がなされてきた。

従来、腎臓病は分類、病名も多種あり、治療法もほとんど存在せず、医療従事者からは理解しにくい病気と見なされてきた。ましてや一般市民からの腎臓病の認知度は極めて乏しいものであった。そこで一般市民から患者、医療機関、医療従事者、医薬品メーカーや臨床検査会社を含めた医療関連産業、マスコミ、行政などあら

表2 CKDのステージ分類

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。

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

日本腎臓学会編：CKD診療ガイド（東京医学社発行）p13.

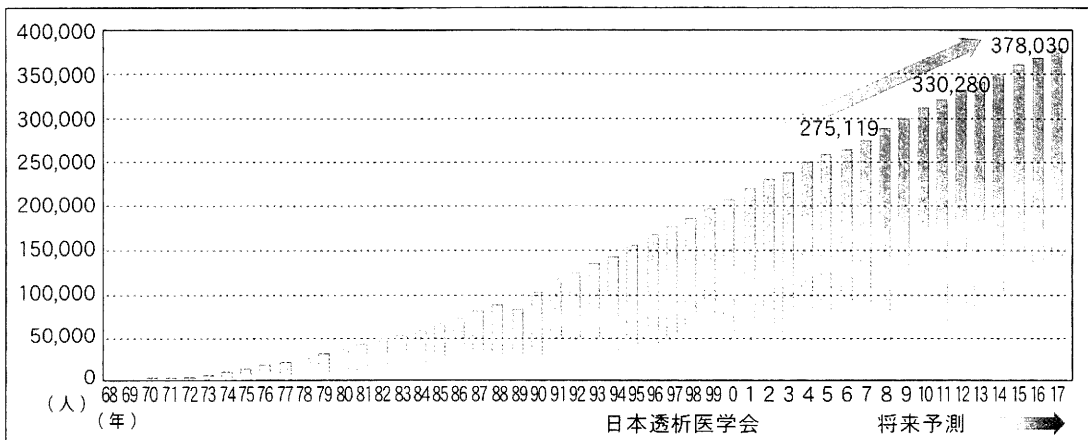
ゆる分野に属する人が共通の認識として、腎臓という臓器の重要性、腎疾患患者の増加の社会的、経済的問題点を認識してもらうため、慢性の腎臓疾患をCKDとよび、CKD対策に総じて取り掛かることが求められた。英語圏でも病名としての腎臓はこれまで“Renal”という言葉が使われてきたが、一般の米国人でも理解可能な“Kidney”を用いるなどの配慮にもその基本理念が現れている。

CKDのステージ分類については、腎機能をGFR（糸球体濾過量：glomerular filtration rate）で表現し、90、60、30、15と3の倍数で区分してステージ1から5まで分類される（表2）。蛋白尿の存在や推算GFR低下は糸球体腎炎、糖尿病性腎症、腎硬化症を含めたさまざまな疾患により惹起されるが、CKDの定義上は、腎移植後をのぞき、原因疾患に全く言及していない。

世界における末期腎不全患者の増加速度は著しく速く、1990年から2000年の間に42.6万人から106.5万人へと増加しており、来る2010年には210万人へ達すると予測されている。末期腎不全患者で透析療法を受けることにより、年間500万～600万円を超える医療費がかかることとされており、こうした末期腎不全患者数の増加は、我が国の医療費の著しい増大の一因にもなっている。このような中で日本における慢性透析患者も年々増加しており⁴⁾、2007年末の慢性透析患者数は27万人を超えている。このままのペースで増加を続けると、我が国だけでも2010年には慢性透析患者数は30万人に達すると予測される（図2）。年々増加を続ける末期腎不全患者を現在の更生医療の体制で支え続けるのは、相当の困難を伴うことが予想され、末期腎不全への対策は、患者の予後やQOLを守り、そして医療費の増大を食い止めるためにも、速やかに講じる必要がある。そのためには、末期腎不全の予備軍であるCKDを的確に見出し、厳重な管理を行うことが重要で

慢性腎臓病（CKD）診療と検査

図2 我が国の透析患者数の将来予測



ある。このような背景から、CKDが全世界的、そして日本でも注目されるようになってきた。

III CKDの現状

日本腎臓学会慢性腎臓病対策委員会：疫学調査ワーキンググループが、全国8ヶ所における20歳以上の52万人の検診データをもとに、年齢、性別、人口構成比で補正したCKD患者数を推計した値を示す⁵⁾ (表3)。それによると、GFR60 mL/min/1.73m²未満が全人口の18.7%(約1,930万人)存在する計算となった。これは米国でのGFR60 mL/min/1.73m²未満の割合が当初全人口の4.3%⁶⁾であるのに比してきわめて高い割合と考えられてきた。しかしアメリカの最近の統計では、アメリカ人のGFR60 mL/min/

1.73m²未満の割合も8.04%とされている⁷⁾。さらに最近開発された日本人向けの推算GFR推定式による日本人のCKD患者数も全人口の10.6%程度とされており、CKD患者の頻度は当初予想されたものと異なり、人種差はそれほど大きくない可能性が高い。

IV CKDの診断

CKDの定義は表1に示したとおりであるが、第一の項目である腎障害マーカーについては事実上、検尿におけるタンパク尿の有無で評価される。また腎機能については、血清クレアチニン、体重、年齢、性別で推定されるCockcroft-Gaultの式や血清クレアチニン値、年齢、性別から推定されるMDRDの糸球体濾過値推算式

表3 CKDの推計

GFR (mL/min/1.73m ²)	人数 (×千人)	%
60以上	83,929	81.3
50～59	15,080	14.6
40～49	3,424	3.3
30～39	559	0.5
15～29	160	0.2
15未満	40	0.1
合計	103,192	100.0

GFR60未満の人口 1,926万人 (成人人口の18.7%)

GFR50未満の人口 418万人 (成人人口の4.1%)

GFR15未満のデータには透析患者は含まれていない。
 平成17年度末の透析患者数 = 約26万人 日本腎臓学会CKD対策委員会疫学WG

Imai E et al. : clin. Exp. Nephrol.,11, 156-163, 2007. (改変)

学 術

表4 腎機能の推算

1. Cockcroft-Gaultの予測式
男性：Ccr (mL/min) = {(140-年齢)×体重(kg)/72} × Scr(mg/dL)
女性：Ccr (mL/min) = {(140-年齢)×体重(kg)/72} × Scr(mg/dL) × 0.85
2. MDRD簡易計算式 (日本人係数)
男性：GFR=175 × (Scr) ^{-1.154} × (年齢) ^{-0.203} × 0.741
女性：GFR=175 × (Scr) ^{-1.154} × (年齢) ^{-0.203} × 0.741 × 0.742
3. 日本人の推算GFR計算式
男性：GFR=194 × (Scr) ^{-1.094} × (年齢) ^{-0.287}
女性：GFR=194 × (Scr) ^{-1.094} × (年齢) ^{-0.287} × 0.739
* Scr : 血清クレアチニン(mg/dL)

を使用することが提唱された(表4)。すなわち腎機能の評価を血清クレアチニン値そのものでなく、よりなじみやすい数値に変え、表2に示したステージ分類を行う形式である。CKD診断で最も大切なことは、CKDのステージ4以前では、大部分の患者が自覚症状を欠き、上記の2つの検査を行わない限り、CKDの診断はおろか、その存在を疑うことも不可能なことである。したがって定期健康診断、健診の場において、血清クレアチニン検査をスクリーニング的に施行しないと、多数のCKD患者の見逃しにつながる可能性がある。

なお、タンパク尿が試験紙法で陽性であった場合には、尿中タンパク量の定量と尿中クレアチニン濃度の同時測定または、24時間蓄尿により、尿中タンパク排泄量を確認する。尿中タンパク排泄量 0.5g/日(または尿中タンパク・尿中クレアチニン比 0.5g/g・cre)以上、またはタンパク尿と尿潜血反応が同時陽性であった場合には一度は腎専門医において、CKDに至った原疾患について精密検査が必要である。

またGFRの計算には、血清クレアチニンと年齢から計算される推算GFRを用いることが国際的に推奨されている。日本人の推算GFRは当初米国で作成された改訂MDRD式に日本人係数(0.741)をかけて計算することが推奨されてきた。具体的には表4中段の式から求めることができる。現在我が国の大半の施設では、

血清クレアチニン測定は酵素法によっている。しかしながら血清クレアチニン測定がヤッフエ法による場合には、この推算式は用いず、ヤッフエ法による計算式を用いるべきである⁸⁾。なお、GFR式を見ればわかるとおり、暗算は不可能であり、関数電卓、コンピュータ、計算尺などが必要であり、CKDガイドには、年齢と血清クレアチニンデータから換算表を用いて推算GFRを確認出来るようになっている。本年5月に開催された日本腎臓学会において日本人独自の推算GFRの計算式が公表された(表4下段)。今後はこの式が日本人の推算GFRを求める標準の式として、臨床検査会社、病院の検査室において、検査データ通知のうちに自動的に推算GFRが計算される体制作りが求められる。

V CKDの発症リスク

そもそもCKDを発症する患者とはどのような背景、疾患を持っているのか。図3、図4は、1993年度の老人基本審査を受けた茨城県民23万人中の1993年当時CKDに該当するものを除外した123,700人について、その後2003年までの10年間で新たにCKDとなったものを見出し、CKD発症リスクを検討したものである⁹⁾。腎機能が保たれたまま、新たに尿タンパクが出現し、CKDステージ1または2を新規発症するのは、図3に示したごとく、耐糖能障害・高血圧・血尿・肥満・喫煙・脂質代謝異常・加齢などが

慢性腎臓病（CKD）診療と検査

重要であることがわかった。また新たに推算GFRが60mL/min/1.73m²未満となり、CKDステージ3以上を発症するのは、蛋白尿・血尿・高血圧・耐糖能障害・脂質代謝異常・喫煙・加齢が重要であることがわかった（図4）⁹⁾。したがって、これらの因子のうち、生活習慣の改善や薬物治療によりコントロール可能な指標は、CKD発症前から可能な限りコントロールにつとめ、CKDへの進展を未然に防ぐ必要がある。

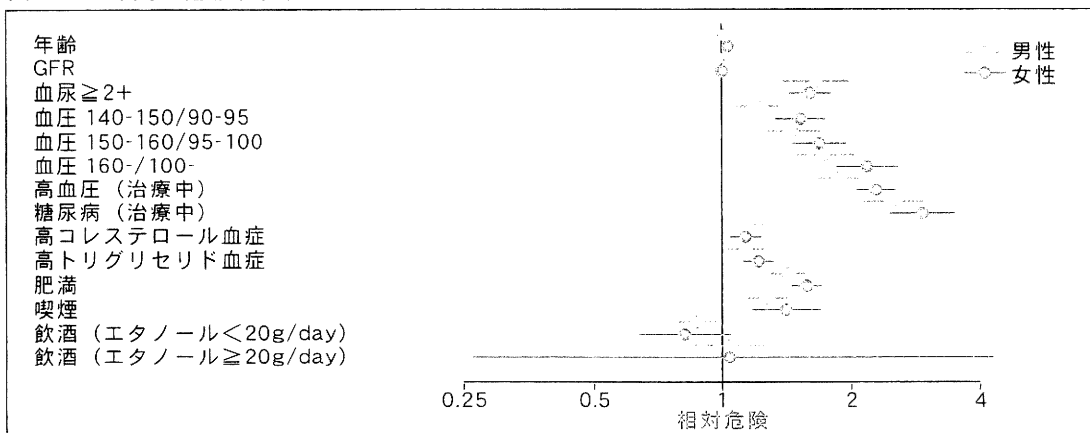
Ⅴ CKD発症の必要

CKDはその進行抑制を怠ると、透析治療を余儀なくされたり、CVDを併発するなど、そ

の健康被害は重大なものとなる。しかし前項に示したごとく、CKD発症リスクの適切なコントロールあるいは、CKD発症後も各ステージにおいて適切な治療が施されることで、CKDの進行を抑制でき、CVDをはじめとする合併症の予防が可能となる。

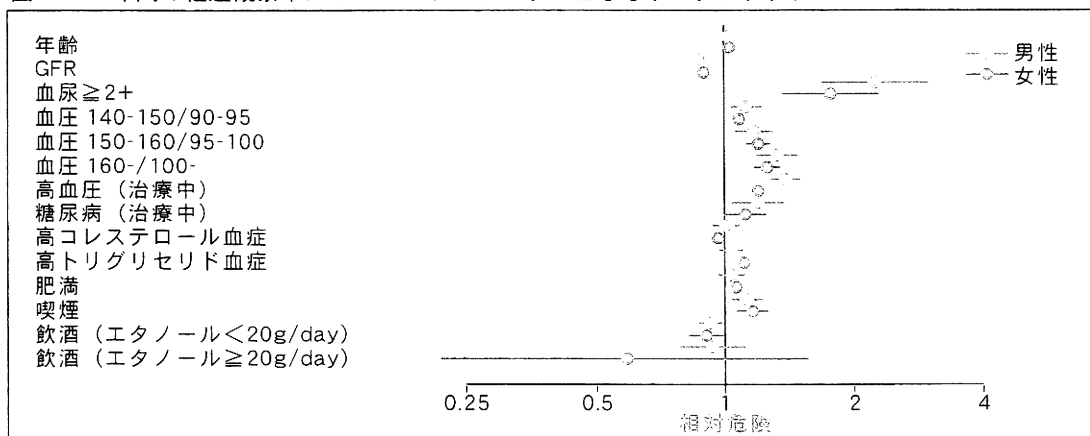
この目的のためにCKDという新しい概念に対して、一般医家が日常診療で使用できる簡便な診療用ガイドとして、2007年9月に日本腎臓学会より「CKD診療ガイド」が発刊され¹⁰⁾、診断方法や治療方針がわかりやすく解説された。併せてCKDの対策において、まず大切なことは、医療従事者のみならず、国民一般に

図3 10年間の経過観察中に蛋白尿（CKDステージ1 or 2）が出現するリスク



Yamagata k et al.: kidney int., 71, 159-166, 2007. (改変)

図4 10年間の経過観察中にCKDステージ3以上となるリスクファクター



Yamagata K et al.: Kidney Int., 71, 159-166, 2007. (改変)

学 術

CKD の概念や意義が認知されることである。CKD の概念が浸透し、国民が進んで健診での検尿を受診することや、CKD 発症リスクを認知し、健診や医療機関受診時に検尿検査や血清クレアチニン検査を受けることにより、早期発見が可能となる。また糖尿病や高血圧、メタボリックシンドロームなど、CKD のリスクファクターとなる疾患を有する患者や、CKD の家族歴のある患者は、CKD になりやすい「CKD ハイリスク群」であるという認識も必要である。このことを患者そして医療従事者の双方が認識することで、生活習慣の改善およびリスクファクターの軽減を行い、CKD の予防や早期発見につなげることが可能となる。

V CKD 対策の今

CKD 対策には関連の学会・諸団体との連携が必要であることから、2006年6月に日本腎臓学会と日本透析医学会、日本小児腎臓病学会、日本腎臓財団により日本慢性腎臓病対策協議会が設立された。さらに、腎臓関連学会のみならず、循環器学会や糖尿病学会、高血圧学会など他学会においてもCKDに対する認識の高まりが急速に広がりつつある。さらに2007年より、厚生労働省科学研究費補助金事業として、「かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防の為の診療システムの有用性の検討」(FROM-J)(腎臓病戦略研究:研究リーダー筑波大学山縣邦弘)が開始される。この研究では、CKD 診療ガイドに則した診療をかかりつけ医が確実に実施できるように、かかりつけ医のもとで管理栄養士やその他の医師以外のコ・メディカルによる受診促進、栄養指導生活指導などの診療支援を行い、確実にCKD 診療ガイドの治療目標の達成を目指すことで、このような支援のないCKD 患者との間で、CKD ステージの進行率に差が出るのかを客観的に評価することが行われる。併せてCKD 診療ガイドに示された治療目標の

達成が腎機能予後に与える効果を検討する予定である。このような大規模な臨床研究を通して、CKD のさらなる啓発と同時に、CKD 診療の進歩が、末期腎不全患者の増加に歯止めをかけ、あわせてCVD 発症抑制に働くことが示されて、このCKD 診療の本来の目的がなされることになる。またCKD の自動診断システム(血清クレアチニン測定時に推算GFR も同時に表示すること)や、尿蛋白検査にとどまらず、CKD の発症・進展因子としても様々な検査異常の関与があり、個々の患者のこれら指標の厳密なコントロールのためにも、CKD 診療において、臨床検査の果たす役割はきわめて重要である。

【参考文献】

- 1) Jungers P: Late referral: loss of chance for the patient, loss of money for society. *Nephrol Dial Transplant* 17:371-375, 2002
- 2) K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Part 5. Evaluation of laboratory measurements for clinical assessment of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 39:76-110, 2002
- 3) Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al.: Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 67:2089-2100, 2005
- 4) Nakai S, Masagane I, Akiba T, et al.: An overview of dialysis treatment in Japan (as of Dec. 31, 2005). *J. Jpn. Soc. Dial. Ther.* 40:1-30, 2007
- 5) Imai E, Horio M, Iseki K, et al.: Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the Japanese general population predicted by the MDRD equation modified by a Japanese coefficient. *Clin Exp Nephrol* 11:156-163, 2007
- 6) Coresh J, Astor BC, Greene T, et al.: Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National

慢性腎臓病（CKD）診療と検査

Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kidney Dis 41:1-12, 2003

7) Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al.: Prevalence of chronic kidney disease in the United States. Jama 298:2038-2047, 2007

8) Imai E, Horio M, Nitta K, et al.: Estimation of glomerular filtration rate by the MDRD study equation modified for Japanese patients with chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol 11:41-50, 2007

9) Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, et al.: Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. Kidney Int 71:159-166, 2007

10) 日本腎臓学会編：CKD 診療ガイド . 2007

慢性腎臓病(CKD) 今後の展開

- 診療ガイドライン作成とともに、日本人のエビデンス創成を
- わが国のCKD患者は1,330万人、新GFR推算式で明らかに
- 心・脳血管保護を目指す治療対策が急務 — 心・脳腎連関の重要性 —
- 日本人の腎症進展阻止・寛解は可能か — 戦略研究・DNETT-Japanへの期待 —

巻頭言

筑波大学大学院人間総合科学部研究科 臨床医学系腎臓内科 山縣邦弘



慢性腎臓病(CKD)は、末期腎不全患者の世界的増加に加え、心臓血管病の危険因子としての重要性が知られるに至り、腎臓専門医だけでなく、より広い範囲での対処、対応の必要性が認識された。CKDに至る原疾患としては、若年層に多い糸球体腎炎、中年～壮年層に多い糖尿病性腎症、高齢者層に多い腎硬化症と、日本人の生活習慣の変化に加え、一般人口の年齢分布の変化にも呼応し変貌してきた。このような中で、わが国においては生涯検尿体制としての小児期から高齢者までの健診における検尿検査の実施と、1991年より始まる40歳以上成人全員への血清クレアチニン測定体制の整備により、CKD診断のための基本的体制がすでに存在していたため、世界的なCKD運動の高まる以前からの蓄積をもとに、疫学的なデータを日本各地か

ら発信することができた。一方、臨床においては、圧倒的に多い諸外国からのエビデンスを基に診療を行っているのが現状である。

そこで、今後急速に少子高齢化の進展が予想されるわが国において、最適なCKD対策を構築する必要がある。中でも増加し続ける末期腎不全透析導入患者を確実に減少につなげる方法を探る臨床研究、ならびに臨床研究の結果により、効果の確認された手法の確実な実践に向けての医療体制整備が、わが国の現状の腎不全・透析医療の維持には不可欠と考えられる。

このような中で、「慢性腎臓病重症化予防のための戦略研究」が開始される。この研究は日本人のCKDの悪化を防ぐエビデンスを創出するための大型臨床介入研究であり、その成果が期待される。

1-3 慢性腎臓病(CKD) 今後の展開

CKD診療ガイドの今後について/新しい日本人のGFR推算式と日本のCKD患者数/心腎連関/CKDと脳卒中:脳腎連関/糖尿病性腎症の寛解を目指した治療とDNETT-Japan

循環器研究最前線
致死的不整脈の診断と治療
p.6 コマ 脳卒中治療における連携医療の重要性
p.7 腎臓病と高血圧ガイドラインの改訂に向けて
新しいリスクファクター
(メタボリックシンドローム、CKD)
p.7 不整脈の予知に見逃せない心電図
WPW症候群

生活習慣病キーワード
small dense LDL/特定保健指導
緑内障と眼血流
緑内障治療薬と眼血流
●Prof. M. John Chapman 来日記念講演会 ...4
●第8回 群馬めまい研究会(特別講演) ...5

CKD診療ガイドの今後について

帝京大学医学部 内科 内田俊也



世界的な慢性腎臓病(CKD)の盛り上がりの中で、わが国でも増加するCKDに適切に対応するため、日本独自のガイドライン作成の必要性が高まった。ガイドライン作成はエビデンスが十分でないこともあり時期尚早であったが、医療現場におけるCKDに対する診断と治療の必要性は急務であることから、まずはかかりつけ医あるいは非専門医に対する『CKD診療ガイド』を作成することになった。CKDの患者さんが約1,330万人おられることから、腎臓専門医のみで対応するのは困難であり、かかりつけ医の参画による協力が不可欠となるからである。

作成の主旨は三つある。まず、かかりつけ医である一般医と非専門医を対象にCKDの概念、推算GFR(eGFR)の考え方や求め方、心腎連関などの医学的重要性、重症度に応じた診断法などを概説し、次に腎臓専門医が具体的にしている日常診療方法を詳細に記述して診療の「コツ」を提示すること、そして最後はかかりつけ医と腎臓専門医との連携方法について明示することである。

この『CKD診療ガイド』は、冊子体として格安で販売されているだけでなく、日本腎臓学会のホームページにも公開され無料でダウンロードできることから、かなり幅広い支持を受けていると聞いている。CKDの講演会あるいは研究会とあいまって、CKDに対する認識がますますの広がりを見せているのは喜ばしいことである。今後この『CKD診療ガイド』が腎臓専門医とかかりつけ医あるいは非専門

医とのかけ橋となって日常診療に活用されることを願う次第である。

本診療ガイドは最新のエビデンスによって随時修正・改訂されていくものである。実際、2008年の日本腎臓学会学術総会にて、日本人1,000人あまりを用いたイヌリンクリアランスとの関連から、日本人のための新しいeGFRの式が発表された。さらに、ほかにもいくつかの修正点を次の改訂版には速やかに収載する予定である。また、高血圧診療に特化した『CKD診療ガイド—高血圧編—』も作成中であり、近日中に上梓される。これはCKDの進行因子として特に重要な高血圧診療について、より詳細に記述したものである。降圧薬の使い方、降圧効果の評価方法、注意すべき副作用などについて詳述される。

今回作成した『CKD診療ガイド』は、専門家の意見が主体であることから、これのさらなる将来形は、いうまでもなく「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン(仮)」の作成である。現在、日本腎臓学会学術委員会によるワーキンググループにて鋭意作成中であるが、これはむしろ腎臓専門医を対象にしたものとなるであろう。

CKD診療において今後重要となるのは、前向きのコホート研究である。蛋白尿や血圧がCKDの予後因子であることは間違いないが、どの程度の異常がどのくらいの期間でどの程度悪化させるかなどについてのエビデンスは、いまだ十分とはいえない。また、腎機能として用いるeGFRも、どの水準となると加齢現象を

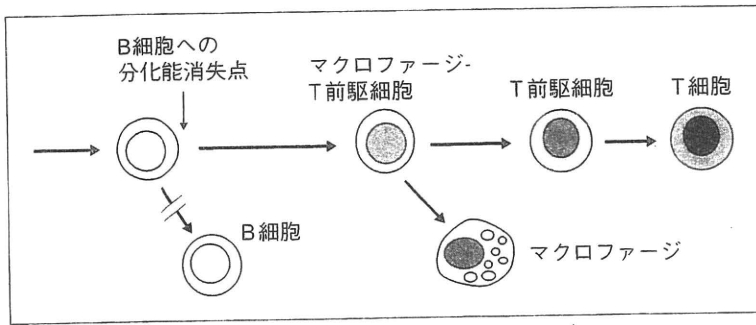


図 2 T前駆細胞はB細胞への分化能を失った後もマクロファージをつくる
この知見は古典的モデルでは説明できない。ミエロイド基本型モデルを支持するものである。

T 前駆細胞は B リンパ球への分化能を失った後もマクロファージをつくる能力を有し、実際に成体の胸腺中でマクロファージを生成することを示している(図 2)。

展 望

上記の知見は古典的モデルでは説明できない現象であり、かつ、ミエロイド基本型モデルを支持するものである。この発見により、教科書の血液細胞の分化経路図は書き換えを迫られることになる。造血過程の正しい理解が血液学・免疫学の研究におけるデータの解釈、研究の構成を正しい方向へ導くと期待される。

本研究の成果は細胞分化研究だけでなく、比較免疫学や血液/免疫細胞の進化の研究にも大きな影響をもつ。さらに、応用科学の発展にも貢献できる。たとえば、白血病のなかには異なる系列の表現型を重ねて有するタイプがあるが、そのなかではミエロイド-B型とミエロイド-T型が多く、T-B型はほとんどみられない。著者らのモデルに照らすと、これらはMB, MT 前駆細胞に由来すると考えられる。治療のターゲットとなるべき白血病幹細胞の病態生理学的研究に貢献できると期待している。また、本研究で得られた情報や培養技術は T 細胞を体外でつくって体に戻すという再生医療の研究

にたいへん有用である。著者らはこれらの技術を利用して臨床応用に向けた血液細胞再生医療の研究を開始している。

1) Kawamoto, H. et al. : *Int. Immunol.*, 9 : 1011-1019, 1997.

2) Kawamoto, H. et al. : *Immunity*, 12 : 441-450, 2000.
3) Katsura, Y. and Kawamoto, H. : *Intern. Rev. Immunol.*, 20 : 1-20, 2001.
4) Lu, M. et al. : *J. Immunol.*, 169 : 3519-3525, 2002.
5) Kawamoto, H. : *Trends Immunol.*, 27 : 169-175, 2006.
6) Kondo, M. et al. : *Cell*, 91 : 661-672, 1997.
7) Laiosa, C.V. et al. : *Ann. Rev. Immunol.*, 24 : 705-738, 2006.
8) Wada, H. et al. : *Nature*, 452 : 768-772, 2008.

河本 宏, 和田はるか /

Hiroshi KAWAMOTO¹ and Haruka WADA^{1,2}
理化学研究所免疫・アレルギー科学総合
研究センター免疫発生研究チーム¹,
聖マリアンナ医科大学難病治療研究セン
ター生体機能制御研究部門²

腎臓内科学

慢性腎臓病重症化予防のための戦略研究 (FROM-J) の概要

Basic strategy and design for Frontier of Renal Outcome Modifications in Japan (FROM-J) study

戦略研究とは、優先順位の高い慢性疾患・健康障害を標的として、国民の健康を守る政策に関連するエビデンスを生み出すための厚生労働省の補助金による大型の臨床介入研究である。糖尿病、うつ病、癌、AIDS に続き、2007 年から開始されたのが、感覚器疾患とこの慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease : 以下 CKD) に対する戦略研究である。CKD が戦略研究のテーマに選択された背景には、わが国が人口当りの透析患者数が世界でもっとも多く、いまだ新規に透析導入となる末期慢性腎不全患者の増加が続いていること、しかもこの末期腎不全に進展する可能性の高い CKD 患者が 1,300 万人以上存在し、この膨大な数の CKD 患者を確実に治療し、末期腎不全への進展をすこしでも抑制可能となるような医療体

制の整備が求められるからである。CKD 戦略研究のテーマはかかりつけ医/非腎専門医と腎専門医の診療連携を促進し、CKD の重症化を予防する診療システムの構築を目標とすることが定められ、その成果目標は「慢性腎疾患診療指針の遵守率、達成目標の達成度を上げることにより、5 年後の透析導入患者を 5 年後に予測される導入数の 15% 減少した値とする」とされた。研究名を「CKD 重症化予防のための戦略研究」(Frontier of Renal Outcome Modification in Japan ; 以下 FROM-J) と命名した。

FROM-J の概要

この研究では、①受診継続率、②診療連携、③CKD のステージ進行率の 3 つが主要評価項目である。また、副次評価項目として、

①CKD 診療目標の実施率, ②血圧の管理目標達成率, ③尿蛋白の50%減少達成率, ④血清クレアチニン値の2倍化到達数および推算糸球体濾過量(eGFR)50%低下到達数, ⑤新規透析導入患者の年次推移, ⑥心血管系イベントの発生率である。

対象は40歳以上75歳未満のすべてのステージのCKD患者とし, CKDステージ3においては蛋白尿を有し, かつ糖尿病または高血圧を有する症例を対象に設定した。目標症例数の設定にあたり, 成果目標が5年後の新規透析導入数を予測数より15%減少させるものであることから, 介入によりGFRの悪化速度を15%改善させるために必要な症例数は, 日本腎臓学会CKD対策委員会疫学ワーキンググループのデータおよび, 糖尿病性腎症のGFR低下速度のデータより算出したところ, 全体で10%の途中脱落も想定し, 2,264例の登録数が必要であることから, 目標症例数を2,500例に設定した。全国より症例を募るにあたり地域の中核となる15の幹事施設を公募により選出し, 各幹事施設により2または4つの地区医師会を選定, 各地区医師会はかかりつけ医を10施設前後公募し, かかりつけ医は5名前後のCKD患者の登録を行うこととした。これにより全国より49の地区医師会, 560のかかりつけ医の参加が得られた。

今回の研究方法は地区ごとの診療連携ネットワークを評価するため, 地区医師会ごとに関入群を割り付ける“クワスターランダム化比較試験”である。介入方法についてはCKD診療ガイドのとおり診療を行うことを目標として診療にあたる通常診療連携群(介入A群)に加え, 管理栄養士による生活・食事指導を受け, なおかつ受診支援, 目標達成度を外部からも管理される介入B群の2つに設

定し, その効果を比較検討することとなった。いずれの群においても, 2007年に日本腎臓学会より発行された「CKD診療ガイド」に基づく診療をかりつけ医および参加者に明示する。「CKD診療ガイド」には, CKDステージごとに生活習慣, 食事内容, 血圧, 血糖, 脂質などの管理目標や, 腎専門医への紹介のタイミングが記載されており, その遵守率と達成率を評価する。そのうえで介入B群に対しては受診状況を調査し参加者に受診を促進するための支援, かかりつけ医と腎専門医の情報共有と診療役割分担の推進, 参加者への定期的な生活指導・栄養指導・データ説明を含む指導体系を構築し実施していく予定である。

研究の進展と今後の展望

患者登録も事実上2008年7月下旬からはじめ, 3カ月たらずの期間に2,485名を超える患者の登録連絡があった。2008年10月

20日から介入が開始され, 順次, 介入B群には生活・栄養指導が開始されている。

腎臓病重症化予防のための, 生活・食事指導や診療システムの有用性を検証する大規模研究は世界でも例をみない。具体的には, ①かかりつけ医/非腎専門医と腎専門医, さらにコメディカルも含めた医療連携診療体制を構築すること, ②CKD患者への生活・食事指導などの患者指導が腎機能悪化スピードを変化させるかを検討すること, ③徹底したCKD診療ガイドに則った管理加療(=エビデンス実践ギャップの解消)を行う群とで, CKD患者の予後に差が出るか検討すること, ④CKD診療の徹底介入によるCKD進行抑制の経済効果(=医療経済学的検討)を検討すること, である。

山縣邦弘/Kunihito YAMAGATA
筑波大学大学院人間総合科学研究科
疾患制御医学専攻腎臓病態医学分野

一般外科学

超極薄膜ナノシートの外科への応用

Clinical application of polysaccharide nanosheet

最近のナノテクノロジーの著しい進歩は, さまざまな分野の最先端領域で顕著な技術革新をもたらしており, 医学領域も例外ではない。ナノ(nano millimeter)レベルとは1mmの10万分の1というきわめて微小なもので, ナノ厚とはちょうど細胞膜の厚さに相当し, 光学顕微鏡での可視限界をもはるかに下まわる。著者らはナノバイオテクノロジーの技術を駆使することで, 生体適合材料をナノレベルの厚さにまで薄膜化することに成功した(ナノシート)。その際, van der Waals 効果という強固な物理的吸着作用が生じ, 生体や臓器の表面を含め, あらゆる物質に対して強い接着性が発現した。著者らはこの特性を利用し, 臓器

損傷の修復や皮膚の防護などを目的としたナノシートを現在開発中であり, その研究の一端を紹介する。

ナノシートの作製

ナノシートの素材としては, 生体適合性があり生分解性を有する多糖類である, ポリカチオンのキトサンとポリアニオンのアルギン酸ナトリウムを用いた。抗菌作用や止血作用を合わせもつこれらの素材を, 高速で回転させた酸化シリコンの基板上に滴下することでナノレベルにまで薄膜化したシートの作製に成功した。表面がカチオンに荷電したキトサン層とアニオンに荷電したアルギン酸ナトリウム層は, 分子サイズのオーダー

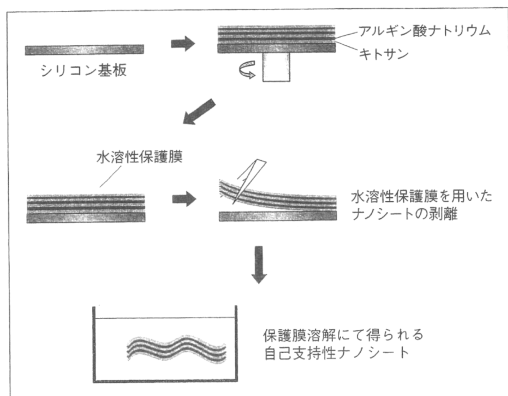


図1 ナノシートの作成(スピニング交互積層法)

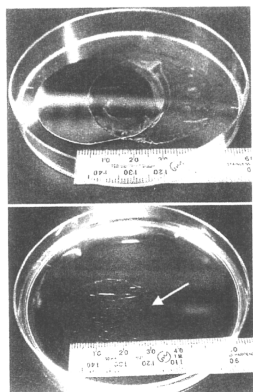


図2 ナノシートの作成(分選と外見)

で交互に積層させることが可能であり、シリコン基板上にキトサンとアルギン酸ナトリウムを交互に滴下することで両者を交互に重ね合わせたナノシートが作製された(スピニング交互積層法)(図1)¹⁾。最後に、水溶性高分子からなる保護膜にてコーティングすることでナノシートの剥離が容易となり、これを生理食塩水中に入れると水溶性保護膜が溶けナノシートのみに分離できる(図2)。

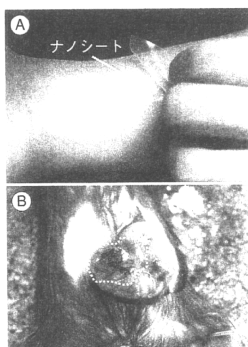


図3 成体絆創膏としてのナノシート

- A: 皮膚に貼ったナノシート(発光させている)。
B: マウス盲腸穿孔部に貼ったナノシート(破線内)。

■ ナノシートの特性

ナノシートでは物質をナノレベルまで薄化させたため、光の透過がほとんど障害されず、まったくの透明である(図2)。損傷部などをナノシートで覆ってもその存在が確認できないため、確認のためにはあらかじめ発光物質を塗布したナノシートを作製し発光波長を当てること、その存在の確認が

可能となる(図3-A)¹⁾。この高い透明性は創部などを被覆した場合、創傷治癒の状態や感染の有無などを観察するうえで有用と考えられる。

もっとも特徴的な特性として、ナノシートの高い接着性があげられる。高分子材料をナノレベルまで薄化させると高い柔軟性が得られ、どのような複雑な性状を呈する創部表面にも密接に適合(fit)することが可能である。この密着性は当初の予想をはるかに超えるもので、生体表面の極微細な凹凸にまで密着することが可能であり、その結果、ナノシートとこれに被覆された創部表面にまったく間隙がない状態となり、本来弱い力である van der Waals 効果による吸着作用が強力な物理的吸着作用として発現し、結果的にナノシートが強い接着力を有することがわかった。この接着性は対象となる物質や臓器の種類に関係なく発現されることから、ナノシートはあらゆるものに接着剤なしに強固に接着することが可能となり、万能の生体絆創膏となりうる可能性が期待される。

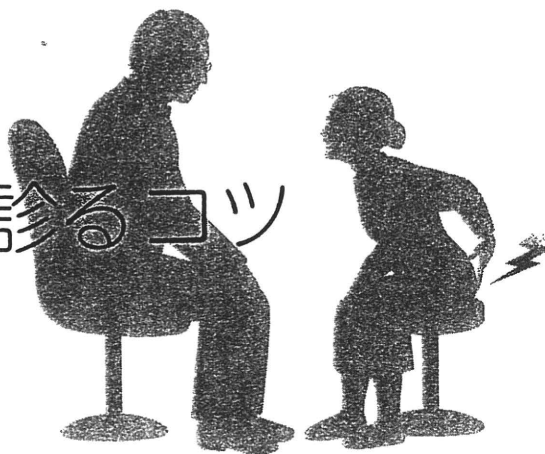
■ ナノシートを用いた消化管穿孔閉鎖

そこで著者らはこのナノシートの強い接着性を利用して、消化管穿孔部の閉鎖治療を実験的に検討した。マウスの盲腸に注射針で穿孔を作成し、これをナノシートで被覆閉鎖した(図3-B)。前述した水溶性保護膜の台座を上面にしたナノシートで穿孔部を被覆した後、あらかじめ保護膜に書いた“P”のマークが消し流されるまで生理食塩水を滴下することで保護膜を完全に除去し、ナノシートのみによる閉鎖とした。その結果、ナノシートで穿孔部を閉鎖したマウスでは閉鎖しなかった無処置マウスに比べ、24時間後の腹腔内細菌数が顕著に少なく、また予後も

症候別

患者さんを上手に診るコツ

24. 蛋白尿・血尿



田中宏明*1, 荒川 洋*1, 山縣邦弘*2

*1 筑波大学附属病院腎臓内科

*2 筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系腎臓内科教授

本シリーズでは、症候・病態からどのような疾患を考えるのかという“症候を診断につなげていく部分”をメインにコアカリキエラムや国試を踏まえて解説します！

上手に診るポイント！

蛋白尿例（血蛋白尿例含む）の場合

- ☑ ネフローゼレベルなどの高度蛋白尿の場合を除き、蛋白尿のみでは自覚症状を伴わない。大半は、健診や他疾患で施行した尿検査により蛋白尿が偶然見出される（＝チャンス蛋白尿）。
- ☑ 蛋白尿を主訴に受診した場合、再検査で一過性の生理的蛋白尿か持続的な病的蛋白尿が見極める。
- ☑ 随時尿で尿蛋白陽性でも早朝尿で陰性となる場合は、体位性蛋白尿が考えられる。
- ☑ 腎性蛋白尿には「糸球体性」と「尿細管性」がある。
- ☑ 糸球体性蛋白尿の主たる成分はアルブミンである。
- ☑ 1日尿蛋白0.5g以上（尿蛋白 $>0.5\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ ）あるいは血尿と蛋白尿の同時陽性例は、将来腎機能障害を来す可能性が高いため、腎臓専門医に相談する。

血尿単独例の場合

- ☑ 血尿には肉眼的血尿と、検査で初めてわかる顕微鏡的血尿がある。
- ☑ 着色尿との鑑別には尿沈渣中の赤血球の確認が必要である。
- ☑ 血尿単独で腎機能障害を来すことは稀であるが、経過中に10%程度の患者で蛋白尿が陽性となり、糸球体障害の前駆症状のことがあるので注意が必要である。

蛋白尿例の診かた（血蛋白尿例を含む）

蛋白尿は腎疾患に認められる重要な尿所見異常である。蛋白尿の発見動機としては、職場、学校等での健診の際に試験紙法による尿検査で指摘され、再検あるいは精査目的で医療機関を受診する場合と、他疾患で医療機関を受診した時、たまたま行った尿検査で発見される場合（チャンス蛋白尿

という）が多い。浮腫などの自覚症状から医療機関を受診して、初めて蛋白尿に気づく場合もある。また、糖尿病や高血圧の経過中に蛋白尿が出現することも稀ではないので、このような慢性疾患の患者においても数カ月一度位は検尿検査を行うことが望まれる。蛋白尿に対して適切にアプローチすることは、無症状に経過することが多い腎疾患の進行を防ぐ意味から重要である。

分類		成因
生理的 蛋白尿	a:機能性蛋白尿 b:体位性蛋白尿	運動, 発熱, ストレス, 起立性, 前弯性
	a:腎前性蛋白尿	ヘモグロビン尿, ミオグロビン尿, Bence Jones 蛋白尿, 心不全, 甲状腺機能亢進症
病的 蛋白尿	b:腎性蛋白尿	①糸球体性: 糸球体腎炎, ネフローゼ症候群, 膠原病, 血管炎症候群, 糖尿病性腎症, 腎硬化症, アミロイドーシス, 妊娠高血圧症候群 ②尿細管性: 尿細管間質性(薬剤, 膠原病などによる), 急性尿細管壊死, 痛風腎, Fanconi 症候群, Lowe 症候群, 重金属中毒(水銀, カドミウムなど)
	c:腎後性蛋白尿	尿管, 膀胱, 尿道の炎症, 結石, 腫瘍

表1 蛋白尿の分類と成因

1. 蛋白尿の定義

正常人の尿にも蛋白は含まれるが、その量は少なく、150mg/日以下である。健診では試験紙法で尿蛋白の有無をみており、極端な濃縮尿では偽陽性、希釈尿では偽陰性の可能性がある。また、試験紙法で検出されるのは主としてアルブミンであり、アルブミン以外の蛋白が主成分の場合には尿中に蛋白がありながら、偽陰性となる可能性がある(微量アルブミン尿については末尾の「ワンポイントアドバイス」を参照)。

2. 蛋白尿の分類 (表1)

「生理的蛋白尿」には、糸球体性の蛋白尿と考えられるが糸球体に器質的疾患がないものが含まれる。例えば運動、高熱、ストレスや起立性、前弯によるものである。

「病的蛋白尿」には、a:腎前性、b:腎性、c:腎後性(腎盂以下の尿路由来)蛋白尿がある。この中には表1のようにさまざまな病態・疾患が含まれる。腎前性には、ヘモグロビン尿、Bence Jones 蛋白尿などの overflow 型蛋白尿がある。①糸球体性蛋白尿とは、糸球体糸球壁の障害の結果、糸球体糸球壁の小孔の大きさ(size)と荷電

(charge) が変化し、濾過される血漿中の蛋白の透過性が亢進して出現するもので、一次性、二次性を含めた糸球体疾患でみられる。蛋白尿の主体はアルブミンである。近年、糸球体上皮細胞(podocyte) 足突起間を結合しているスリット膜の size barrier としての役割が明らかになってきており、スリット膜を構成する podocyte 関連蛋白の異常が蛋白尿の出現に重要な役割を果たしているとの報告が多い。②尿細管性蛋白尿とは、近位尿細管障害の結果、再吸収されない分子量1万~3万の低分子量蛋白(主として β_2 -MG) が尿中に多く認められるもので、尿細管疾患や薬剤性の腎間質障害でみられる。

3. 尿蛋白陽性者へのアプローチ(図1)

尿蛋白陽性者の病歴をとる上で重要なことは、過去の検尿異常指摘の有無、「有」の場合にはいつからか、自覚症状の有無(尿の泡立ち、浮腫、排尿時違和感)とそのような症状がいつから出てきたか、症状は急に出てきたか緩徐に出現したか、などを確認する。また、親族の腎疾患、腎不全患者の有無などの家族歴を確認する。併せて、重金属の曝露など腎間質障害を来す要因の有無などの職業歴、高血圧・糖尿病・動脈硬化性疾患などの既往歴を確認し、二次性の腎疾患を鑑別する。さ

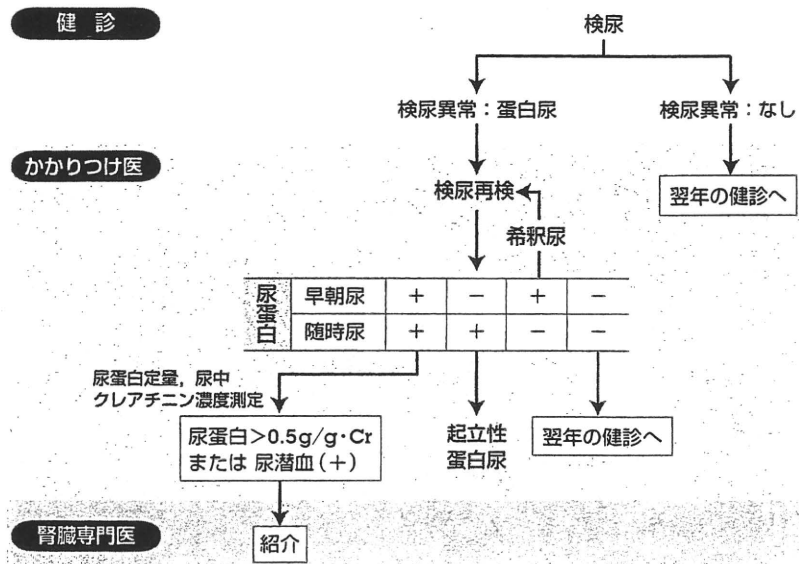


図1 検尿異常(蛋白尿)へのアプローチ

さまざまな薬剤が尿蛋白の原因となることが知られており、薬剤の影響の有無を確認するための服薬歴も確認する必要がある。

次いで尿検査の再検を行う。尿検査には任意の時間に採尿した「随時尿」(来院時の尿など)と「早朝尿」の検査がある。早朝尿とは就寝時に完全排尿させ、起床時すぐに排出した第一番目の尿である。通常、外来で検査するのは随時尿であるが、運動や体位性による蛋白尿を鑑別するには早朝尿の検査が必要である。

したがって、蛋白尿を主訴に来院した場合、随時尿での検尿再検で尿蛋白が陽性的場合には、早朝尿の持参を指示する。また、随時尿採取時は尿比重も確認し、極端な希釈尿でないことの確認も必要である。早朝第一尿は一般に夜間の安静での濃縮尿で、早朝第一尿で尿蛋白が陰性であれば、病的蛋白尿は否定的である。

併せて尿蛋白定量と尿中クレアチニンを測定し、尿蛋白量(mg/dℓ)を尿中クレアチニン濃度(mg/dℓ)で除することで尿中クレアチニン1g当

たりの尿蛋白排泄量を計算する。健常成人の尿中クレアチニン排泄量は1日当たり1gと近似されるので、これがおよその1日尿中蛋白排泄量となる。正確には、蓄尿により尿蛋白排泄量を測定する。

また、尿蛋白陽性者の診療には尿沈渣の鏡検所見は必須である。卵円形脂肪体、脂肪球はネフローゼ症候群の診断の参考になる。さらに、円柱尿の存在は糸球体障害の診断根拠となり、尿中の白血球の有無により尿路の炎症・感染症との鑑別が可能である。併せて血清クレアチニン検査を行い、糸球体濾過量を推算式などを元に計算し、腎機能の把握に努める。蓄尿検査時には24時間クレアチンクリアランスの確認も可能である。

尿蛋白量が0.5g/日以上または、0.5g/g・Cr以上の場合には、進行性に腎機能予後不良のことが多く、一度腎臓専門医に相談すべきである。また、尿蛋白量がそこまで至らなくても、血尿が同時陽性的場合には、急速進行性腎炎症候群(RPGN)やIgA腎症などの進行性糸球体疾患の可能性があり、慎重に対応する必要がある。

●acute nephritic syndrome：急性腎炎症候群

急性に発症する血尿，蛋白尿，高血圧，糸球体濾過量低下および水分とナトリウム貯留を呈する症候群

●rapidly progressive nephritic syndrome (RPGN)：急速進行性腎炎症候群
(急速進行性腎炎)

急性または潜行性に発症する血尿，蛋白尿，貧血および急速に進行する腎不全

●recurrent or persistent hematuria：反復性または持続性血尿

潜行性または急性に発症する肉眼的または顕微鏡的血尿で，蛋白尿はほとんど認めず，また，他の腎炎症候群の特徴を呈さない。

●chronic nephritic syndrome：慢性腎炎症候群

蛋白尿，血尿，高血圧を伴い，緩徐に腎不全へ進行する。

●nephrotic syndrome：ネフローゼ症候群

大量の蛋白尿，浮腫，低アルブミン血症および，しばしば高コレステロール血症を呈する症候群。多様な糸球体障害から生ずる。

表2 糸球体障害の臨床病型(臨床症候群分類)

(WHO 1995年)

4. 尿蛋白陽性患者の診療での 注意点

尿蛋白陽性者で糸球体疾患が疑われる場合には，さらなる精密検査が必要となる。前述の病歴，家族歴ならびに血算，血液生化学所見などの一般検査から，糸球体疾患として，いかなる臨床症候群に入るのかの診断を行う(表2)。まずは，この臨床病型のどこに当たるのかという診断が第一歩である。

急性腎炎症候群や急速進行性腎炎症候群では，早期の確実な診断が求められる。また膠原病の初期症状としての尿検査異常も否定できないため，以下の検査を追加する。すなわち，一般検査に加え，免疫血清学的検査として，抗核抗体，抗DNA抗体，リウマチ因子などの自己抗体の検査，IgG，IgM，IgAの定量，C3，C4，CH50など補体の検査を行う。その他，ASLO(抗ストレプトリジンO)，ASK(抗ストレプトキナーゼ)は溶連菌感染後急性

糸球体腎炎の診断に行われる。

次いで，腎サイズの確認や泌尿器科的疾患の鑑別のために，腹部超音波検査，CT検査，MRI検査，排泄性尿路造影なども必要に応じて行う。

詳細な腎疾患の病型分類・病理学的診断には，腎生検が必要となる。尿蛋白が1g/日以上持続し，糸球体病変ないしは尿細管間質病変が疑われる症例は腎生検の適応を考慮する。ただし，腎生検の禁忌でないことが条件である。尿蛋白0.5~1g/日でも同時に血尿がある場合，あるいは尿蛋白0.5g/日以下の場合でも，進行する腎機能障害がある場合など，他の検査所見を参考に腎生検の適応について検討する。

二次性の糸球体ないしは尿細管間質疾患の場合には，蛋白尿の多寡にかかわらず，腎の病理所見が原疾患の診断の決め手となることがあるため，腎生検の適応について検討する。腎生検は出血などのリスクを伴う検査なので腎臓専門医に紹介入院の上で施行するのが一般的である。