

- 108(17) : 2154-2169, 2003.
- 4) Brosius FC 3rd, Hostetter TH, Kelepouris E, et al : American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council ; Council on High Blood Pressure Research ; Council on Cardiovascular Disease in the Young ; Council on Epidemiology and Prevention ; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease : a science advisory from the American Heart Association Kidney And Cardiovascular Disease Council ; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention ; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group : developed in collaboration with the National Kidney Foundation. *Circulation* 114(10) : 1083-1087, 2006.
  - 5) Go AS, Chertow GM, Fan D, et al : Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351(13) : 1296-1305, 2004.
  - 6) CKD 診療ガイド : 日本腎臓学会編, 東京医学社, 2007.
  - 7) Matsuo S, Imai E, Horio Y, et al : on behalf of the collaborators for developing Japanese equation for estimating GFR. The Japanese Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine. in submission.
  - 8) 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 : 159-66, 2007.
  - 9) Tanaka H, Shiohira Y, Uezu Y, et al : Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. *Kidney Int* 69 : 369-374, 2006.
  - 10) Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, et al : Metabolic Syndrome and CKD in a General Japanese Population : The Hisayama Study. *Am J Kid Dis* 48 : 383-391, 2006.
  - 11) Tomaszewski M, Charchar FJ, Maric C, et al : Glomerular hyperfiltration : a new marker of metabolic risk. *Kidney Int* 71 : 816-821, 2007.
  - 12) Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, et al : Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis* 44 : 642-650, 2004.

□ お知らせ □

医療が変わる！医療安全全国共同行動キックオフ・フォーラム

会 期 平成20年5月17日(土)午後1～4時

会 場 経団連ホール(経団連会館14階)

〒100-8188 東京都千代田区大手町1-9-4 TEL.03-5204-1500(代表)

主 催 医療安全全国共同行動準備委員会

参加費 無料(病院, 病院団体, 関連学会ならびにさまざまな立場から医療の質・安全の向上に取り組む各種団体のご参加をお待ちしています。)

内 容 医療安全全国共同行動と「8つの行動目標」の提案

\*ホームページをご参照ください <http://qsh.jp/kyodokodo/>

お問い合わせ先

医療安全全国共同行動準備委員会事務局

(TEL.022-717-8197 FAX.022-717-8198

E-mail : secretariat@kyodokodo.jp)

## 日常診療におけるCKD診療ガイドの活用

守山 敏樹

Key words : 慢性腎臓病, eGFR, 蛋白尿

[日内会誌 97:1108~1116, 2008]

### はじめに

CKD (chronic kidney disease : 慢性腎臓病) の概念は米国で最初に提唱され、短期間の内に世界に広まった。その背景には①透析や移植を要する末期腎不全患者数が世界的に顕著に増加しており、医療経済上の大きな負担である、②CKDが末期腎不全への進行リスクであるばかりでなく、心血管疾患の発症リスクであることが確立した、③CKDの頻度が予想以上に高く、今後も増加が予想される、などの認識が広まったことがある。従来の腎臓病の疾患名と比較して、CKDの概念はシンプルであるが、これはCKDの意義が腎臓病学の枠を超え広く医療の領域に関わること、そして一般社会への啓発が重要と考えられるため、非専門医、コメディカルスタッフ、さらには一般市民にとって理解されやすいことを重視したためである。

米国腎臓財団(NKF)により2002年にKidney Disease Outcome Quality Initiative(K/DOQI)からガイドラインが提示され<sup>1)</sup>、その後2004年に、国際的に統一された取り組みを行う組織としてKDIGO(Kidney Disease: Improving Global Outcome)が設立された。KDIGOはK/DOQIによるCKDの定義、分類をほぼ踏襲する形でKDIGOガイドラインを作成した<sup>2)</sup>。一方、米国循

環器学会は心血管疾患(CVD)のリスクとしてのCKDの重要性を踏まえて、2002年にはCVDリスクとしてのCKDに関するScientific Statementを<sup>3)</sup>、また2006年にはCVD患者におけるCKDの早期発見の重要性についてのScience Advisory<sup>4)</sup>を発表している。ここに米国での大規模疫学研究の結果を示すが<sup>5)</sup>、腎機能低下が比較的軽度と考えられる段階から心血管事故、総死亡などのリスクが明らかに上昇する事実はインパクトを持って受け止められた(図1)。

このような国際的動向を背景として、日本腎臓学会においてもCKDの総合的対策を担う組織として、2005年に慢性腎臓病対策委員会が発足し、疫学調査、ガイドライン作成、企画推進、国際連携を担うワーキンググループが活動を開始した。その活動の成果の一つとして2007年9月には、「CKD診療ガイド」が上梓され、CKD対策に大いに資するものとして診療現場で広く活用されている<sup>6)</sup>。さらに現在、科学的根拠に基づくCKDガイドラインが作成されつつあり、CKD対策の一層の展開が期待される。

本稿ではCKD診療の要点を解説し、CKD診療ガイドの活用によるCKD対策発展の一助とした。

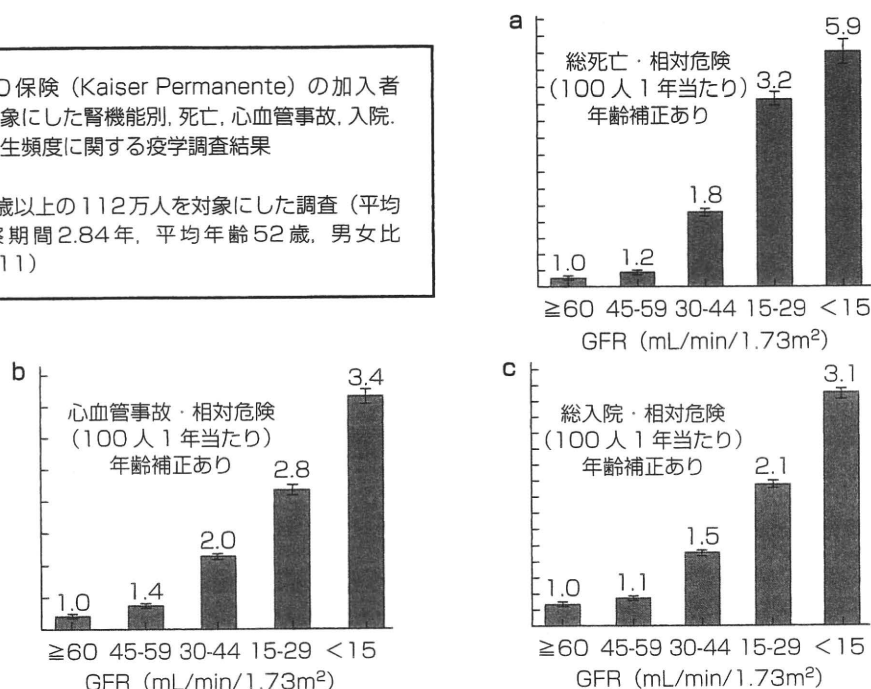
### CKDの定義と診断基準

先述のごとく2002年にNKFのK/DOQI診療ガイドラインの一つであるChronic Kidney Dis-

もりやま としき: 大阪大学保健センター

●HMO保険 (Kaiser Permanente) の加入者を対象にした腎機能別, 死亡, 心血管事故, 入院, の発生頻度に関する疫学調査結果

●20歳以上の112万人を対象にした調査 (平均観察期間2.84年, 平均年齢52歳, 男女比9:11)



Go AS, et al, N Engl J Med 2004;1296:1305<sup>4)</sup> より引用, 改変

図1. 腎機能 (GFR) 別の死亡, 心血管事故および入院の相対危険

ease: Evaluation, Classification, Stratification) において, 定義と診断基準, 病期分類が提唱された。CKDとは, GFR (glomerular filtration rate) で表される腎機能の低下があるか, もしくは腎臓の障害を示唆する所見 (代表的なものは蛋白尿をはじめとする尿異常, 片腎や多嚢胞腎などの画像異常, 病理所見などの存在) が慢性的に持続するものすべてを包含する。

#### CKD の診断基準

- (1) GFR の値に関わらず, 腎障害を示唆する所見 (検尿異常, 画像異常, 血液異常など) が3カ月以上存在すること,
- (2) GFR60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 未満が3カ月以上持続すること

この片方又は両方を満たす場合にCKDと診断される。

#### CKDのステージ (病期) 分類と日本人への適用に関する注意点

CKDの病期分類には, 腎機能の評価指標であるGFRを用いることになっている。シンプルであることを重んじてK/DOQIガイドラインではGFRの15及び30の倍数で区切られている (表1)。この分類が世界標準となりつつあるが, 必ずしも異なる人種や地域差を考慮した時にはそのまま適用されるとは限らない。2005年10月に, KDIGOが, CKDの定義と分類に関する国際会議を主催し, K/DOQIガイドラインはより明確な付帯事項をつけることで国際的に認められたが, ステージ毎の対策の具体的な中身については, 人種や地域の事情により, エビデンスに基づいて変更を加えられるべきであるとされている<sup>7)</sup>。また, ステージ分類において, 移植患者である場合にはTを, ステージ5で透析を受けている場

表 1. CKDのステージと診療計画 (文献6より)

病期 ステージ	重症度の説明	推算 GFR 値 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	診療計画
	ハイリスク群	≥ 90(CKDのリスク ファクターを有する 状態で)	— CKD スクリーニング — CKD リスクを軽減させる治療
1	腎障害 (+) GFR は正常 または亢進	≥ 90	上記に加えて — CKD の診断と治療の開始 — 合併症 comorbidity の治療 — CKD 進展を遅延させる治療 — CVD リスクを軽減させる治療
2	腎障害 (+) GFR 軽度低下	60 ~ 89	上記に加えて 腎障害進行度の評価
3	GFR 中等度低下	30 ~ 59	上記に加えて 腎不全合併症を把握し治療する (貧血, 血圧上昇, 二次性副甲状腺機能 亢進症, など)
4	GFR 高度低下	15 ~ 29	上記に加えて 透析・移植を準備する
5	腎不全	< 15	透析または移植の導入 (もし尿毒症の 症状があれば)

合にはDをつけることとしている。

日本人の腎機能分布をみるとeGFR≥90の頻度は米国人と比較してそれほど高くない。従って、国際標準であるCKDステージ分類にみられるようにステージ1 (eGFR≥90) およびステージ2 (eGFR 60 から 89) を分け、特にステージ2をGFR軽度低下として捉えることは日本人の実情に合わないと考えられる。両者をCKDステージ1, 2として一括することが現実的であろう。

### 腎機能の評価

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。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。従来クレアチニン測定はJaffe法が主に用いられてきたため腎機能推算式でのクレアチニン測定法は、Jaffe法を基にしたものが多い<sup>8)</sup>。Jaffe法でのクレアチニン測定では、noncreatinine chromogenを含めて測定されるため、実際のクレアチニン値よりも測定値が高くなる。一方、現在はわが国の大半の施設では酵素法により血清クレアチニンの測定が行われており、推算式を使用する場合には、酵素法による血清クレアチニン値に0.2を加え、Jaffe法のクレアチニン値に換算する必要があった。2006年には米

国から酵素法によるクレアチニン値に対応したMDRD(Modification of Diet in Renal Disease)簡易式が発表された<sup>9)</sup>。日本腎臓学会でも①Jaffe法対応のMDRD簡易式、②酵素法対応のMDRD簡易式、それぞれに対して日本人により適合させるための民族係数を決定し、広くその使用の普及を図ってきた<sup>10,11)</sup>。CKDガイド発行の段階での最新のGFR推算式は酵素法クレアチニン対応MDRD式に日本人係数をかけた以下のものである<sup>11)</sup>。

$$\begin{aligned} \text{eGFR (mL/min/1.73m}^2\text{)} = \\ 0.741 \times 175 \times \text{Age}^{-0.203} \times \text{Cr}^{-1.154} \\ \text{女性はこれに} \times 0.742 \end{aligned}$$

しかし、MDRD式にはGFR>60ml/min/1.73m<sup>2</sup>の患者では、腎機能を過小評価するという欠点があり、より正確なGFR推算を目的として、日本腎臓学会CKD対策委員会プロジェクト『日本人のGFR推算』が発足し、イヌリンクリアランスと血清クレアチニン(国際標準化クレアチニンを用いた較正を経たシステムによる中央測定)、クレアチニンクリアランス測定等を行い、それを基に新たなGFR推算式が決定された<sup>12)</sup>。

わが国におけるCKDの日常診療において、日本腎臓学会が推奨する式としては、上記の観点から国際誌に掲載が決定された後、血清クレアチニン、年齢、性別の3つのデータから計算される下記の式となる予定である。

$$\begin{aligned} \text{GFR (ml/min/1.73m}^2\text{)} \\ = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} \times 0.739 \text{ (if female)} \end{aligned}$$

上記も含めこれまでに複数の推算式が公表され、臨床の現場での混乱が懸念されるが、CKDステージ3以降にあたるeGFR<60ml/min/1.73m<sup>2</sup>ではいずれの式を用いても大きな違いがないことは確認されており、実地臨床でCKDの診断を進める上では、いずれの推算式を用いても不

都合はない。

理想的には、臨床の場における個々の患者の正確な腎機能の評価には、イヌリンを用いたスタンダードクリアランス法によるGFRの測定が推奨される。しかしイヌリンクリアランスの測定は煩雑なため、日常臨床の場では24時間内因性クレアチンクリアランス(Ccr)からGFRを推定するのが一般的であるが、尿細管分泌が上乘せされるためGFRより30%程度大きい値を示すことに留意する。実測Ccr(ml/min)=Ucr(mg/dl)×V(ml/日)/Scr(mg/dl)で求め、体表面積1.73m<sup>2</sup>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、(1.73m<sup>2</sup>/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。

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

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1.73m<sup>2</sup>に補正された値を使用することは実用上問題ない。

成人のCcrを年齢、身長、体重から推測する方法としてCockcroft-Gaultの式がよく用いられているが、GFRを推算するための係数として0.789が算出された。

$$\begin{aligned} \text{日本人のCG式からeGFRを推算する式} \\ \text{eGFR} = 0.789 \times (140 - \text{Age}) \times \text{Body weight} / \\ (72 \times \text{Cr}) \text{ (女性は} \times 0.85) \end{aligned}$$

## 尿所見の評価法

CKDにおける尿異常では血尿・蛋白尿、特に蛋白尿の存在が重要である。血尿、蛋白尿とも1+以上を異常者として対応する。試験紙法による蛋白尿が陰性であっても、糖尿病、高血圧、

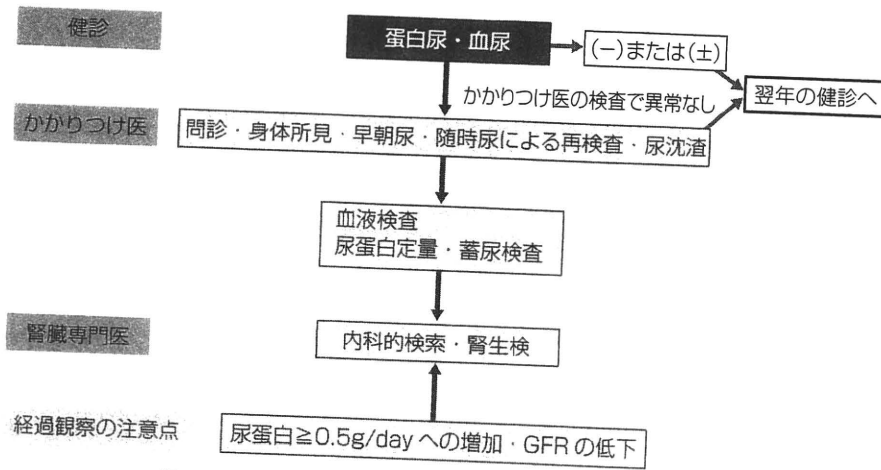


図2. 尿所見の評価法 (蛋白尿・血尿) (文献6より)

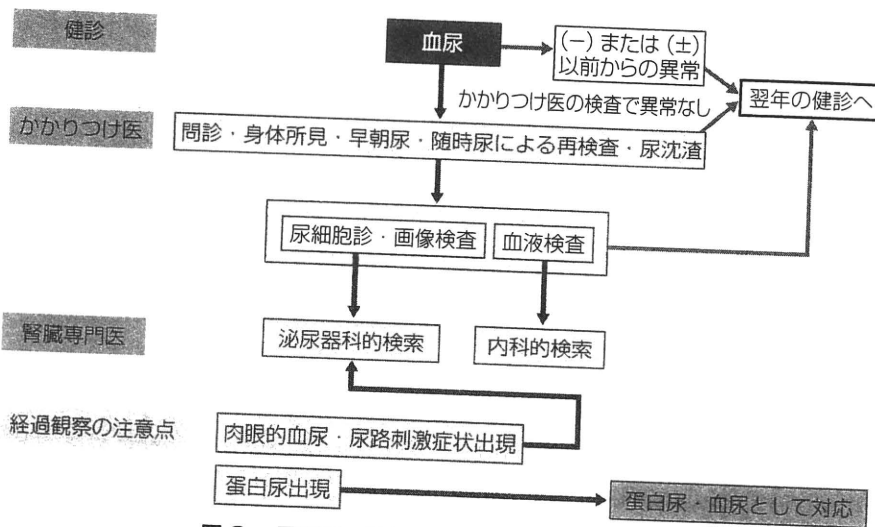


図3. 尿所見の評価法 (血尿) (文献6より)

メタボリックシンドロームなどを有している場合には、微量アルブミン尿の測定が有意義であるが、保険適応は糖尿病性腎症のみであり実地診療の場での実施は事実上困難である。

(1) (血) 蛋白尿例の評価法 (図2)

蛋白尿の陽性者では早朝尿や可能な限り蓄尿による尿蛋白の定量を行う。随時尿の場合は尿蛋白濃度と尿中クレアチニンとの比(UP/Ucre)で評価する。血蛋白尿例では、尿蛋白量にかかわらず積極的に蛋白尿単独で0.5g/day以上、あ

るいはUP/Ucreが0.5以上の症例は腎生検の適応を含めた精密検査が必要である。

(2) 血尿単独例 (図3)

将来腎不全へと進行する腎疾患の早期発見を目的とした場合、血尿単独例の大半は腎機能障害をきたすことが稀なため、初めて検尿異常を指摘された段階において画像検査を含めた精密検査を行い、その後は原則的に蛋白尿出現までは検診で経過観察する。しかし、血尿が泌尿器科的疾患の初期徴候である可能性は否定できず、

経過中に尿路刺激症状や肉眼的血尿等の出現時には必ず医療機関を受診するよう指導することは重要である。特に尿路系悪性腫瘍は高齢男性に多いこともあり、十分な注意が必要である。また、経過中約 10% の患者で蛋白尿陽性となることが知られており、尿蛋白が陽性となった場

合には、血蛋白尿としての対応が必要である。

## CKD診断とリスク因子の評価

腎機能評価と尿検査、形態検査の両者からCKDの定義に基づきステージを決定する。各ステージでの診療計画は表1に示されている。

### 各ステージの考え方

#### ハイリスク群

腎機能正常 ( $GFR \geq 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) かつ尿等に異常を認めないが、CKDリスクファクターを有する場合 (慢性腎臓病の家族歴、高血圧、糖尿病、メタボリックシンドローム、常用薬服用) 定期的な尿検査 (尿アルブミン/クレアチニンが望ましい) を実施し、アルブミン尿陽性 ( $30 \text{ mg/gCr}$  以上) を見逃さない。CKD発症・進行のリスクファクターを表2に示す。また、リスクを把握するためには医療面接が重要であり、その例を提示しておく (表3)。

表2. CKDのリスクファクター (文献6より)

・高血圧
・耐糖能障害、糖尿病
・肥満、高脂血症、メタボリックシンドローム (生活習慣病)
・膠原病、全身性感染症
・尿路結石、尿路感染症、前立腺肥大
・慢性腎臓病の家族歴・低体重出産
・過去の検診での尿所見の異常や腎機能異常、腎の形態異常の指摘
・常用薬 (特に NSAIDs)、サプリメントなどの服用歴
・急性腎不全の既往
・喫煙
・高齢
・片腎、萎縮した小さい腎臓

表3. 医療面接時のチェックリスト (医療者向け) (文献6より)

1) 検尿異常履歴 尿蛋白、尿潜血、糖 指摘された時期 ( 歳頃、 年前) そのときの対処法、精密検査項目など	6) CKD リスク疾患の家族歴
2) 肉眼的血尿自覚の有無 ある ない ・ある場合に 血尿の前の扁桃炎や発熱、または下痢 (腸炎) の存在 ・血尿との時間的關係 数日前 数週間前	7) 過去の検査データ確認
3) 腎疾患の既往歴 糸球体腎炎、腎盂腎炎、ネフローゼ症候 群、膀胱炎、尿路結石、腎不全、Alport 症候群、Fabry病、 その他の腎疾患 ( ) 時期 ( 歳頃、 年前)	8) 出産歴のある女性における妊娠中毒症の既往 ・ある場合 いつ (妊娠 週から、出産後 ) 何が ( ) 出現し、いつ頃まで (出産後 週 ) 続いた。
4) 腎疾患の家族歴 続柄 ( ) 疾患名 ( )	9) 生活習慣について ・飲酒習慣 週 回、1回あたり 合 ・喫煙習慣 あり (1日 本)、なし、禁煙した ・運動習慣 (種類、頻度) ・サプリメント、健康食品、漢方薬の摂取
5) CKD リスクとなる疾患の既往： 高血圧、糖尿病、高脂血症、メタボリック シンドローム、関節リウマチ、高尿酸 血症、頭痛、月経困難症、その他の慢性 疾患 ( )	10) 服薬・薬物療法歴 ・常用薬の有無 ・大衆薬 (OTC) の使用 特に頭痛薬など ・解熱鎮痛薬、抗リウマチ薬 ・ビタミンD、カルシウム ・抗菌薬 ・造影剤投与の既往 ・降圧薬、特に ACE 阻害薬、ARB

表 4. 成人に多い腎疾患 (文献 6 より)

	一次性	二次性	遺伝性・先天性
糸球体疾患	IgA 腎症 微小変化型ネフローゼ症候群 巣状分節性糸球体硬化症 膜性腎症 膜性増殖性糸球体腎炎 原発性半月体形成腎炎	糖尿病性腎症 高血圧性腎症 (腎硬化症) ループス腎炎 顕微鏡的多発血管炎 (ANCA 関連血管炎) C 型肝炎ウイルス関連腎症	Alport 症候群 Fabry 病 良性家族性血尿
尿細管間質疾患	慢性間質性腎炎	痛風腎 虚血性腎症	多発性嚢胞腎

以下に表 1 に示した CKD 診断および治療計画の基本的な考え方を述べる。

#### ステージ 1, 2

腎機能正常 ( $GFR \geq 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) または軽度低下 ( $90 > GFR \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) であり、かつ腎障害 (≡蛋白尿) を伴う状態である。

腎生検の適応となる狭義の腎疾患 (糸球体腎炎, 間質性腎炎, 血管炎, 膠原病などによる腎障害) による CKD とそれ以外の主として生活習慣病や加齢に伴う CKD を区別して考えるのが実際的である。

#### 狭義の腎疾患による CKD

背景因子として高血圧, 糖尿病, メタボリックシンドローム等を有さない検尿異常をみたら糸球体腎炎, 膠原病性腎障害等の存在を念頭において, 早急に腎臓専門医に紹介し, 腎生検等を含めた精密検査によって診断を確定し原疾患に対する治療を開始することが望ましい。また, 蛋白尿が大量でネフローゼ症候群を呈する場合も直ちに専門医の診療が必要である。

#### 生活習慣病などによる CKD

生活習慣関連の背景因子を有する場合, 検尿異常が持続していても直ちに腎生検の適応とはならないことが多い。こちらに含まれる患者数が多いと考えられるため, プライマリ・ケア医の役割が非常に重要である。高血圧, 糖尿病,

メタボリックシンドローム, 高尿酸血症などの背景因子に対する十分な介入をしながら, 腎機能保持, 心血管リスク軽減を目指した治療を進める。必要に応じて腎臓専門医と連携する。

#### ステージ 3, 4

ステージ 3 は腎機能中等度低下 ( $60 > GFR \geq 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ), ステージ 4 は腎機能高度低下 ( $30 > GFR \geq 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) である。ステージ 3 になれば, 腎臓専門医にコンサルトの上連携して診療にあたり, ステージ 4 に至れば専門医にゆだねることが望ましい。ステージ 3 から末期腎不全への進行リスク (速度) が有意に高まる。腎毒性物質 (NSAIDs (非ステロイド性抗炎症薬), ある種の抗生物質), 脱水等による腎機能の急激な悪化 (腎不全の急性増悪) に注意を払う。ステージ 1, 2 の注意に加えて腎不全治療が重要となる。

#### 成人, 高齢者の CKD 診療における注意点

CKD の原疾患は年齢によって構成が変化する。表 4, 表 5 に成人・高齢者に多くみられる腎疾患を示す。高齢者において, 血尿時に尿路悪性腫瘍の頻度が増加することや骨髄腫腎・腎アミロイドーシスの頻度が増加することに留意する。また, 腎硬化症, 痛風腎, 薬剤性腎障害, 泌尿



表 5. 高齢者に多い腎疾患 (文献 6 より)

	一次性	二次性	泌尿器科疾患
糸球体疾患	膜性腎症 微小変化型ネフローゼ症候群 巣状分節性糸球体硬化症 IgA 腎症	高血圧性腎症 (腎硬化症) 糖尿病性腎症 顕微鏡的多発血管炎 (ANCA 関連血管炎) 腎アミロイドーシス C 型肝炎ウイルス関連腎症	
尿細管間質疾患	慢性間質性腎炎	骨髄腫腎 痛風腎 虚血性腎症 薬剤性腎障害	前立腺肥大 (腎後性腎不全) 多発性嚢胞腎 尿路結石 腎尿路悪性腫瘍

器科疾患 (尿路閉塞による水腎症など) で尿異常の頻度は低く, その診断にあたっては eGFR の評価が重要である。高齢者では筋肉量が低下するため, 血清クレアチニン値が上昇していない場合でも腎機能が低下していることが稀ではない。従って腎排泄性薬剤投与時や腎障害性のある薬剤投与時には GFR を推算してそれに応じた投与量調節, また腎機能のモニターなどの適切な処置が必要である。

#### 連携による CKD 診療の重要性—結びにかえて

日本腎臓学会による日本人の腎機能分布の推計では, eGFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> で成人人口の 10.6%, 約 1097 万人, eGFR < 50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> でも 2.8%, 約 316 万人存在する。この膨大な数の CKD 患者を約 2,800 名の腎臓専門医が診療することは現実的ではなく, 他の専門領域の医師との連携は欠かせない。どのようなタイミングで腎臓専門医にコンサルトするかは大変重要であり, CKD 診療ガイドでは表 6 のように提案している。

本稿では CKD 診療ガイドから, CKD の背景と診断的アプローチにつき腎機能評価, 検尿の評価, リスク評価と原疾患への配慮などを中心に

表 6 (文献 6 より)

- 健診などで, 検尿と eGFR に異常があれば早期にかかりつけ医へ紹介する
- かかりつけ医では検尿 (蛋白尿, 血尿) を行い, 尿蛋白陽性では尿中蛋白量, 尿中クレアチニン濃度より g/g クレアチン濃度での評価することが望ましい。同時に血清クレアチニン濃度を測定し, 腎機能を eGFR で評価する
- 1) ~ 3) のいずれかに該当する場合は腎臓専門医に紹介し, 連携して治療する
  - 1) 0.5 g/g クレアチニン以上または 2+ 以上の蛋白尿
  - 2) eGFR 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満
  - 3) 蛋白尿と血尿がともに陽性 (1+ 以上)
- CKD ステージ 1 ~ 3 は基本的にはかかりつけ医で治療を続ける。進行が速い場合や血糖および血圧のコントロールが不良な場合には, 腎臓専門医または糖尿病専門医に相談し, 治療方針を検討する

紹介した。総合内科専門医を中心とするプライマリ・ケア医および, 腎臓以外領域の専門医の方々の CKD 診療に少しでもお役にたち, 国民の健康を脅かす存在としての CKD への効率的介入が展開することを願っている。

#### 文 献

- 1) K/DOQI Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 39: 1-266, 2002.
- 2) Levy AS, et al: Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcome (K/DIGO). Kidney Int 67:

# Serum Osteoprotegerin as a Screening Tool for Coronary Artery Calcification Score in Diabetic Pre-Dialysis Patients

Satoshi MIKAMI<sup>1</sup>, Takayuki HAMANO<sup>1</sup>, Naohiko FUJII<sup>2</sup>, Yasuyuki NAGASAWA<sup>1</sup>, Yoshitaka ISAKA<sup>1</sup>, Toshiki MORIYAMA<sup>1</sup>, Munehide MATSUHISA<sup>3</sup>, Takahito ITO<sup>1</sup>, Enyu IMAI<sup>1</sup>, and Masatsugu HORI<sup>3</sup>

Although cardiovascular disease is a principal cause of death in patients with chronic kidney disease (CKD), it is often asymptomatic in diabetic patients. The coronary artery calcification score (CACS) measured by multidetector computed tomography (MDCT) is useful for screening ischemic heart disease in the general population. We investigated which clinical parameters predict high CACS in predialysis diabetic nephropathy (DN). Participants were 85 patients with DN. Nobody had any history of coronary angioplasty or coronary bypass surgery. We measured blood counts, blood chemistry, bone alkaline phosphatase, intact-PTH, interleukin-6, osteoprotegerin (OPG), hemoglobin A1c, 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) and fetuin-A. CACS and bone mineral density (BMD) were measured by a single 16-slice MDCT and DEXA, respectively. The median value of CACS equaled 256 Agatston units (range 0–4494 units). Stepwise increase in CACS with CKD stage progression was observed ( $p < 0.01$  for trend). Simple regression analyses showed that Log (CACS+1) was positively correlated with age, systolic blood pressure, phosphorus and OPG. In addition, it was negatively correlated with nutritional parameters, such as body mass index, albumin, total-cholesterol and 25(OH)D. Fetuin-A and BMD had no impact on CACS. Multiple regression analyses showed that low albumin and high OPG were associated with high CACS. The sensitivity of OPG for detecting CACS > 200 was 80%, when the cut-off value was 1.2 ng/mL. In conclusion, CACS increased with CKD stage progression in predialysis DN patients. Serum OPG was positively associated with high CACS and can be a useful screening tool for severe coronary calcification, whereas no association between fetuin-A and CACS was found. (*Hypertens Res* 2008; 31: 1163–1170)

**Key Words:** coronary artery calcification score, diabetic nephropathy, osteoprotegerin, fetuin-A/ $\alpha 2$  HS-glycoprotein

## Introduction

For predialysis chronic kidney disease (CKD) patients, the risk for cardiovascular death has been reported to be higher than the risk for end-stage renal disease requiring renal

replacement therapy (1). However, coronary artery disease (CAD) has not yet been thoroughly studied in these subjects. Given the high prevalence of asymptomatic CAD in diabetic patients, it might be better to screen CAD by some other method than invasive and expensive coronary angiography.

Evaluation of coronary artery calcification score (CACS)

From the <sup>1</sup>Department of Nephrology and <sup>3</sup>Department of Internal Medicine and Therapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan; and <sup>2</sup>Department of Nephrology, Hyogo Prefectural Hospital Nishinomiya, Nishinomiya, Japan.

This study was supported by research grants from the Japan Dialysis Outcome Research Group.

Address for Reprints: Takayuki Hamano, M.D., Ph.D., Department of Nephrology, Osaka University Graduate School of Medicine, Box A8, 2-2 Yamada-oka, Suita 565-0871, Japan. E-mail: hamatea@medone.med.osaka-u.ac.jp

Received November 28, 2007; Accepted in revised form January 28, 2008.

by MDCT (multidetector spiral computed tomography) has been shown to be useful as a screening tool for ischemic heart disease in the general population (2). With respect to CKD, higher CACS by MDCT has been used to successfully identify a history of cardiovascular disease in hemodialysis patients (3), and Block *et al.* revealed that CACS measured just after hemodialysis initiation predicted a future hard outcome in the dialysis period (4). These data imply the clinical significance of measuring CACS in asymptomatic predialysis CKD patients.

Dyslipidemia and chronic inflammation, including the inflammation associated with rheumatoid arthritis, are known to accelerate vascular calcification. Other diseases such as osteoporosis (5) and diabetes mellitus (DM) (6) are also associated with vascular calcification. In addition to these conditions, CKD also contributes to vascular calcification, possibly by disturbing calcium and phosphate metabolism (7). In 2006, the KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) group advocated a new diagnostic concept called CKD-MBD (mineral and bone disorder), which combined extraosseous calcification, laboratory abnormalities, and bone disease (8). However, the association of vascular calcification and mineral metabolism was confirmed only in dialysis patients (9, 10).

With respect to the molecules associated with vascular calcification, matrix Gla protein (MGP), osteoprotegerin (OPG), and fetuin-A are reported to act locally or systemically to inhibit calcification (11). However, regarding fetuin-A, consistent results have not been obtained in predialysis patients (12–14).

The aims of our study were to study the association between CACS and CKD stages in predialysis diabetic CKD patients and to determine the clinical parameters that are associated with high CACS for the use of screening.

## Methods

### Patient Recruitment

This was a cross-sectional observational study on CACS in a cohort of patients with diabetic nephropathy (DN). We enrolled 85 DN patients who were recruited from the outpatient services of Osaka University Hospital in Japan between April 2005 and April 2007. Individuals who had progressed to end-stage renal disease requiring dialysis or who had a history of myocardial infarction, coronary angioplasty or coronary bypass surgery were excluded. Those who were receiving, or had received glucocorticoid or active vitamin D were excluded from the study. Three patients receiving calcium carbonate were included in this study. The study protocol was approved by the ethical committee of Osaka University Hospital and all the subjects provided written informed consent. In this study, the diagnosis and classification of CKD stages were established according to the criteria from the Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney

Disease from the National Kidney Foundation–Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (15). The glomerular filtration rate (GFR) was estimated (=eGFR) using the reexpressed Modification of Diet in Renal Disease equation (MDRD) (16):

$$\text{eGFR} = 175 \times \text{Cr}^{-1.154} \times \text{Age}^{-0.203} (\times 0.742 \text{ if female}).$$

### Data Collection

We measured physical parameters, biochemical parameters, bone markers, inflammation markers, bone mineral density (BMD) and CACS. Blood pressure (BP) was measured in duplicate using a size-appropriate cuff after the subject had been seated in a chair for about 5–10 min. The blood sample was taken on the day of the consultation visit and analyzed for the followings: blood counts, blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Cr) measured by the enzymatic method, albumin (Alb), calcium (Ca), phosphorus (P), intact parathyroid hormone (i-PTH), bone alkaline phosphatase (BAP), 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), total cholesterol (T-chol), triglyceride (TG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6). Intact PTH and BAP were assayed using an Allegro two-site intact PTH immunoradiometric assay (IRMA) kit (Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, USA), and an Osteolinks-BAP high-sensitivity diagnostic enzyme immunoassay (EIA) kit (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Osaka, Japan), respectively. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> and 25(OH)D were measured using a 1,25-hydroxyvitamin D RIA kit (TFB; Immunodiagnostic Systems Ltd., Boldon, UK) and a <sup>125</sup>I RIA kit (DiaSorin Inc., Stillwater, USA), respectively. Serum OPG and fetuin-A were measured using a Human Osteoprotegerin enzyme-linked immunoadsorbent assay (ELISA) kit (Biovendor Laboratory Medicine Inc., Brno, Czech Republic) and a Human Fetuin-A ELISA kit (Epitope Diagnostics Inc., San Diego, USA), respectively. The serum Ca level was corrected for Alb by the Payne formula (Ca; serum corrected Ca = Ca + (4 – Alb), if Alb < 4.0). BMD was measured by Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) (Discovery A system; Hologic Inc., Bedford, USA) at the lumbar spine (L2–4), femoral neck and distal end of radius.

### Multidetector Computed Tomography

CACS was evaluated using multidetector computed tomography (MDCT) (16-slice technique on the model Light Speed Ultra 16; GE Yokogawa Medical Systems, Tokyo, Japan). The timing of image acquisition was coordinated with the diastolic phase of the cardiac cycle at 70% or thereabout (total three phases) of the R wave to R wave interval (RR interval) as determined through electrocardiographic monitoring with a 2.5 mm gap between slices. Scanning time was about 30 s for the entire zone of interest that encompassed the whole

Table 1. Baseline Distribution of Demographics, Clinical Characteristics and Laboratory Parameters among CKD Stages

	CKD stage				p value
	1+2	3	4	5	
n (female %)	18 (16.7%)	26 (26.9%)	25 (32.0%)	16 (37.5%)	n.s.
Age (years)	63 (34–75)	68 (43–84)	68 (35–80)	60 (35–83)	n.s.
DM duration (years)	12 (5–40)	19 (5–37)	20 (5–44)	13 (6–37)	n.s.
Body mass index	25.2±3.51	24.3±3.67	24.5±4.16	23.6±3.11	n.s.
Systolic BP (mmHg)	132.9±13.3	137.9±19.1	147.7±18.2	157.3±18.3	<0.005
Diastolic BP (mmHg)	80.9±9.3	74.4±11.1	77.6±11.4	82.6±13.3	n.s.
Pulse pressure (mmHg)	52.0±12.0	63.5±14.8	70.1±15.7	74.6±10.7	<0.001
Lumbar spine (T score)	0.09±1.43	-0.26±1.23	-0.31±1.36	-0.41±2.28	n.s.
Femoral neck (T score)	-1.29±0.86	-1.39±0.85	-1.33±0.82	-1.73±1.70	n.s.
Distal end of radius (T score)	-1.00±1.10	-1.43±1.54	-0.48±1.21	-1.60±2.18	n.s.
Hemoglobin (g/dL)	14.9±1.45	12.2±1.86	10.8±1.49	10.2±1.47	<0.01
Creatinine (mg/dL)	0.88±0.19	1.67±0.29	2.76±0.54	6.51±2.40	<0.001
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	83.4 (63.1–144.4)	37.6 (30.3–58.6)	21.8 (15.4–29.7)	8.07 (4.67–14.9)	<0.001
BUN (mg/dL)	14.8±3.76	27.0±8.30	45.0±13.99	61.1±12.50	<0.01
Albumin (g/dL)	4.15±0.25	3.93±0.50	3.66±0.53	3.31±0.37	<0.01
Calcium (mg/dL)	9.44±0.33	9.39±0.60	9.04±0.59	8.43±0.94	<0.01
Corrected Ca (mg/dL)	9.50±0.31	9.61±0.40	9.40±0.45	9.12±0.81	<0.03
Phosphorus (mg/dL)	3.15±0.60	3.40±0.58	3.98±0.62	5.05±1.04	<0.01
T-chol (mg/dL)	200.4±28.0	191.7±29.9	179.6±30.7	186.1±43.8	n.s.
Triglyceride (mg/dL)	183 (63–290)	118 (41–297)	147 (76–243)	116 (44–214)	n.s.
HbA1c (%)	6.69±1.04	6.70±1.11	6.66±0.94	6.03±0.92	n.s.
BAP (U/L)	28.0 (17.5–48.7)	27.0 (10.3–50.6)	23.5 (13.4–56.6)	24.5 (12.7–68.6)	n.s.
i-PTH (pg/mL)	48.3 (26.9–216.4)	66.0 (16.8–141.7)	104.2 (47.3–277.4)	216.3 (73.6–470.2)	<0.001
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (pg/mL)	50.2±19.9	39.7±14.7	23.0±11.7	13.4±14.8	<0.001
25(OH)D (ng/mL)	23.2±4.82	22.2±5.59	21.6±5.62	16.4±3.78	<0.01
CRP (mg/dL)	0.1 (0.1–0.5)	0.1 (0.1–0.6)	0.1 (0.1–1.0)	0.1 (0.1–4.3)	n.s.
Interleukin-6 (pg/mL)	10.8 (0.5–68.2)	3.9 (0.7–45.9)	4.2 (1.2–26.4)	6.7 (2.2–68.0)	n.s.
Fetuin-A (g/L)	0.755 (0.213–3.852)	0.950 (0.536–3.036)	0.696 (0.434–2.325)	0.822 (0.175–2.200)	n.s.
Osteoprotegerin (ng/mL)	0.965±0.433	1.259±0.479	1.500±0.560	1.846±0.594	<0.001

Bone mineral densities of lumbar spine, femoral neck and distal end of radius are shown as *T* score. Corrected Ca = calcium + (4 - albumin), if albumin <4.0. CKD, chronic kidney disease; DM, diabetes mellitus; BP, blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BUN, blood urea nitrogen; T-chol, total cholesterol; HbA1c, glycosylated hemoglobin; BAP, bone alkaline phosphatase; i-PTH, intact parathyroid hormone; 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 1,25-dihydroxyvitamin D; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; CRP, C-reactive protein.

heart. This equipment was capable of detecting lesions of a density of at least 130 Hounsfield units (HU) and a minimum area of 0.4882 mm<sup>2</sup>. Total CACS was calculated using Smart-score software (GE Yokogawa Medical Systems) in modified Agatston units (17). Scanning was performed at 120 kV and 300 mAs. The average radiation dose was 11.85 mGy as CTDIvol (volume CT dose index), 142.15 mGy cm as DLP (dose product length) and 97.4% as effective dose.

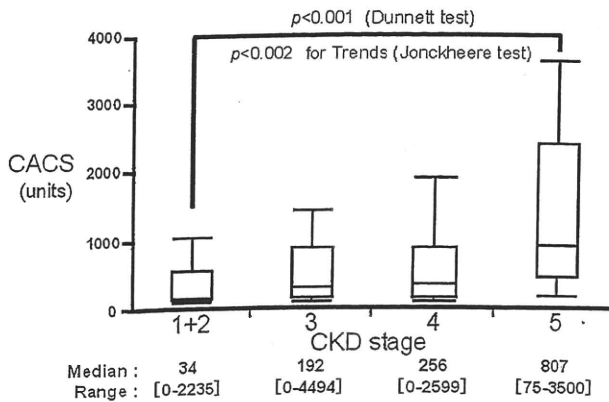
### Statistical Analyses

First, subject characteristics were compared across CKD stages using  $\chi^2$  tests for categorical variables, analysis of variance (ANOVA) and Dunnett's test for normally distributed continuous variables, and Kruskal-Wallis tests for non-normally distributed variables. Data are expressed as the

mean±SD or median [range]. Normality was assessed for all variables, with CACS, eGFR, CRP, IL-6, fetuin-A, i-PTH and BAP requiring logarithmic transformation. In order to log-transform the CACS, the conventional method of Log (CACS+1) was used.

Second, simple linear regression analysis was performed with CACS as the dependent variable and the others as independent variables.

Finally, we performed multiple linear regression analysis with forward selection, enrolling all variables with a *p*-value of <0.05 in univariate analysis, with or without major risk factors such as age, gender, BP and eGFR that were selected a priori. Multicollinearity diagnostics were performed to ensure the adequacy of the model produced. Values of *p*<0.05 were considered to indicate statistical significance. JMP version 5.1.2J for Windows (SAS Institute Inc., Cary,



**Fig. 1.** Stepwise increase in CACS with CKD progression. As CKD stage progressed, the CACS (coronary artery calcification score) tended to increase ( $p < 0.002$ , Jonckheere-Terpstra test). CACS in patients with stage 5 disease was significantly higher than those in patients with stage 1+2 by Dunnett's test ( $p < 0.001$ ). For the logarithmic transformation, the conventional method of Log (CACS+1) was used.

USA) and Dr SPSS version 11.0.1J for Windows (SPSS Inc., Chicago, USA) were used to assist with the analysis.

**Results**

The clinical characteristics of the 85 patients (61 male) are summarized in Table 1. Systolic BP (SBP), pulse pressure (PP), BUN, phosphate, i-PTH, and OPG were positively correlated with CKD stage, whereas Hb, Alb, Ca, serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> and 25(OH)D were negatively correlated with CKD stage. In particular, a stepwise increase in PP was observed with CKD stage progression (average 52.0, 63.5, 70.1 and 74.6 mmHg in CKD stage 1+2, 3, 4, and 5 patients, respectively). A similar relationship with CKD stage was observed regarding SBP. There was no significant difference in age, gender, diastolic BP (DBP), or DM duration between CKD stages. Dyslipidemia (statin users or abnormal-range lipid parameters) was observed in 57.1% of all patients.

The median value of CACS was 256 Agatston units (range, 0–4494). There was a trend toward higher CACS with higher CKD stage (Fig. 1) ( $p < 0.002$ , Jonckheere-Terpstra test). This was especially true for CKD stage 5 patients, in whom CACS was significantly higher than the values in stage 1+2 patients ( $p < 0.001$ , Dunnett's test).

**Coronary Artery Calcification and Risk Factors: Univariate Analyses**

In simple regression analyses, CACS was significantly positively correlated with age, DM duration, SBP, PP, P, corrected Ca×P product and OPG, and significantly negatively correlated with body mass index (BMI), Hb, Alb, T-chol and

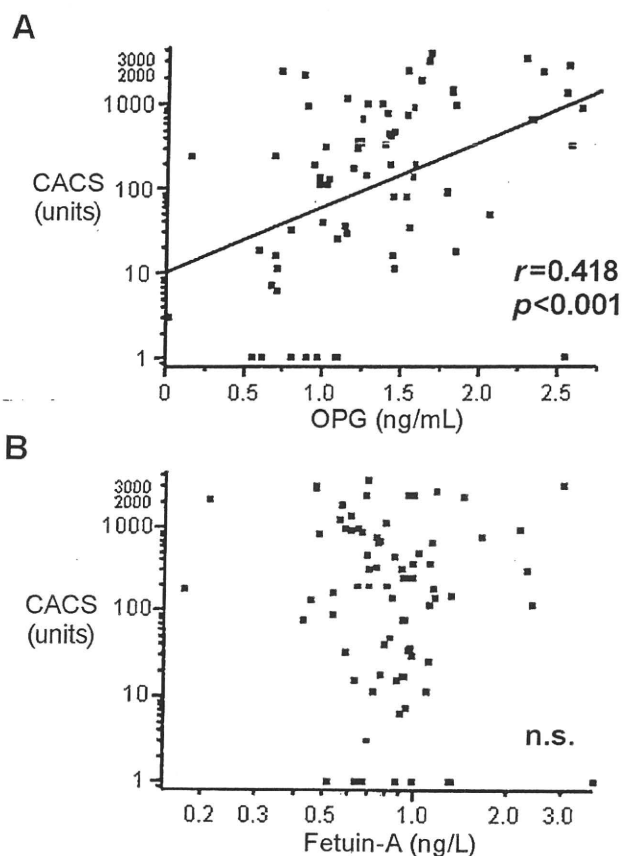
**Table 2.** Simple Regression Analysis between CACS and Independent Variables

Independent variables	r	p value
Gender	—	n.s.
Age (year)	0.287	<0.01
DM duration	0.337	<0.005
Body mass index	-0.210	0.05
Systolic BP (mmHg)	0.336	<0.005
Diastolic BP (mmHg)	—	n.s.
Pulse pressure (mmHg)	0.335	<0.005
Lumbar spine (T score)	—	n.s.
Femoral neck (T score)	—	n.s.
Distal end of radius (T score)	—	n.s.
Log (eGFR)	-0.324	<0.005
Hemoglobin (g/dL)	-0.367	<0.001
BUN (mg/dL)	0.314	<0.005
Albumin (g/dL)	-0.295	<0.01
Calcium (mg/dL)	—	n.s.
Corrected Ca (mg/dL)	—	n.s.
Phosphorus (mg/dL)	0.239	<0.05
Corrected Ca×P	0.220	<0.05
T-chol (mg/dL)	-0.217	<0.05
Triglyceride (mg/dL)	—	n.s.
HbA1c (%)	—	n.s.
Log (BAP)	—	n.s.
Log (i-PTH)	—	n.s.
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (pg/mL)	—	n.s.
25(OH)D (ng/mL)	-0.286	<0.05
Log (CRP)	—	n.s.
Log (IL-6)	—	n.s.
Log (Fetuin-A)	—	n.s.
Osteoprotegerin (ng/mL)	0.418	<0.001

CACS, coronary artery calcification score; DM, diabetes mellitus; BP, blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BUN, blood urea nitrogen; T-chol, total cholesterol; HbA1c, glycosylated hemoglobin; BAP, bone alkaline phosphatase; i-PTH, intact parathyroid hormone; 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 1,25-dihydroxyvitamin D; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; CRP, C-reactive protein; IL-6, interleukin-6.

25(OH)D (Table 2). No significant correlation was observed between CACS and gender, TG, HbA1c, fetuin-A, inflammation markers, or any of several bone markers other than 25(OH)D and OPG. It was unexpected that there was no significant association between fetuin-A and CACS, although OPG, which has also been reported to be a calcification inhibitory factor, was significantly correlated with CACS (Fig. 2).

Simple regression analysis revealed that increased OPG was associated with higher SBP, greater CKD stages, and older age, whereas fetuin-A did not have these associations (data not shown). These data might account for the link between OPG and CACS.



**Fig. 2.** Simple regression analysis for CACS by bone associated cytokines. The association between CACS and OPG (A) and that between CACS and fetuin-A are shown (B). Simple regression analysis revealed that CACS was positively correlated with OPG but not fetuin-A.

### Coronary Artery Calcification and Risk Factors: Multivariate Analyses

We selected potential independent variables in multivariate analysis from significant contributors in simple regression analyses. We constructed two models in multivariable regression analysis with Log (CACS+1) as a dependent variable. Model 1 was constructed using the stepwise forward method and model 2 was adjusted for eGFR and traditional risk factors such as age, BP, and gender.

Potential explanatory variables in model 1 were age, sex, SBP, BMI, Log (eGFR), Alb, T-chol, 25(OH)D, and OPG. In model 1, OPG proved to be positively associated and Alb negatively associated with CACS (Table 3). Even after adjusting for eGFR and traditional risk factors such as age, gender, and SBP, OPG was still positively correlated with CACS (model 2; Table 4).

Regarding OPG, which fit in both models, the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for CACS>200 revealed that the sensitivity and specificity of

**Table 3. Multiple Linear Regression Analysis for CACS by Stepwise Method (Model 1)**

Independent variables	$\beta$ -coefficient	t value	p value
Albumin (g/dL)	-1.033379	-2.16	0.0342
Osteoprotegerin (ng/mL)	1.9989543	4.38	<0.0001

$r^2=0.302$ ,  $p<0.0001$ . CACS, coronary artery calcification score.

**Table 4. Multiple Linear Regression Analysis for CACS, Adjusting for Age, Sex, Systolic BP and eGFR (Model 2)**

Independent variables	$\beta$ -coefficient	t value	p value
Albumin (g/dL)	-0.845862	-1.48	0.1442
Osteoprotegerin (ng/mL)	1.4094878	2.16	0.035
Age (year)	0.0264413	0.95	0.3454
Systolic BP (mmHg)	0.0171023	1.11	0.2722
Log (eGFR)	-0.202159	-0.46	0.6483
Gender (female)	-0.104371	-0.35	0.7242

$r^2=0.329$ ,  $p<0.001$ . CACS, coronary artery calcification score; BP, blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

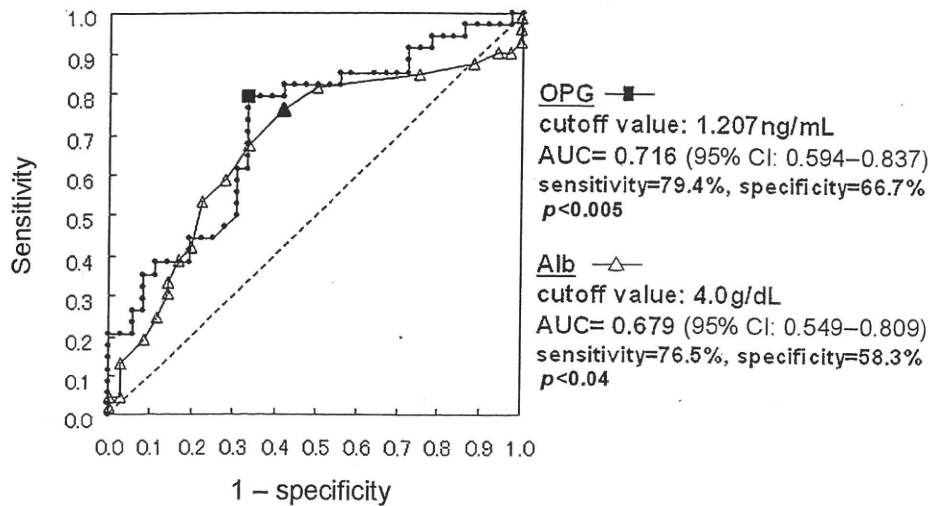
OPG were 79.4% and 66.7%, respectively, when the cut-off value was set at 1.207 ng/mL. The area under the curve (AUC) was 0.716 (95% confidence interval: 0.594–0.837). Regarding Alb, which also proved to be a significant contributor to CACS in model 1, ROC analysis revealed a similar result. The AUC for Alb was 0.679 (95% confidence interval: 0.549–0.809) and the Youden's index was the highest when the cut-off value was 4.0 g/dL (Fig. 3).

### Discussion

Our study on predialysis DN patients showed that CACS increased with the progression in CKD stages and OPG could be a marker for severe CACS, whereas fetuin-A failed was not a significant contributor to CACS.

Several studies have reported that CKD has a detrimental effect on CACS. Cozzolino *et al.* revealed that CACS in patients with stage 5 CKD was significantly higher than CACS in other stages (18), and Kramer *et al.* showed that patients with lower eGFR were more likely to have a CACS>400 than those with higher eGFR (19). Our study was compatible with their study and suggested that early evaluation of CACS and intervention might be necessary for predialysis DN patients.

OPG is one of the cytokines affecting bone metabolism, in addition to MGP and the bone morphogenic protein (BMP). OPG inhibits activity and differentiation of osteoclasts, by acting as a decoy for the receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ -B ligand (RANKL). OPG is expressed not only on osteoblasts but also on vascular smooth muscle cells and endothelial cells (20). OPG-deficient mice are characterized by osteoporosis and arterial calcification. These phenomena have been pre-



**Fig. 3.** ROC analysis for high CACS (>200 units) regarding osteoprotegerin (OPG) and albumin (Alb). The ROC curves were drawn to determine the cut-off level of OPG and Alb for high CACS (>200 units). Both OPG and Alb were found to be suitable markers for high CACS. AUC, area under the curve.

vented by gene therapy using OPG (21), indicating that the OPG/RANK/RANKL system is involved in the regulation of bone metabolism and vascular calcification (22).

Some clinical researchers have already reported an association between cardiovascular disease and serum OPG (7). Kiechl *et al.* reported that high OPG was a risk factor for cardiovascular disease (23). Anand *et al.* reported that elevated OPG level was a predictor for high CACS in DM patients without renal failure (24). However, the clinical settings of their studies were completely different from ours. In addition, they did not include patients with renal failure, whereas our cohort consisted of diabetic patients with CKD. The specificity of OPG for detecting CACS>200 was not very high in our study, but the sensitivity was high enough for OPG to be used as a serum biomarker in screening. These findings were completely different from those in former animal studies. The elevation of serum OPG in patients with high CACS in the present study might be attributable to a protective adaptation to calcification stress. Since this study was a cross-sectional study, the direct causal relationship between OPG and CACS is unknown.

Older age, high BP and CKD are risk factors for high CACS. In our study, however, they did not remain as significant factors for high CACS after adjusting for serum OPG. The reason for this might be that older age and higher stages of CKD are reflected in high serum OPG. In fact, in our study, serum OPG was positively correlated with CKD stages, BP, and age. These data are compatible with previous clinical studies reporting that OPG was high in aged people, osteopenic patients (25) and CKD patients (26).

Previous studies have revealed that fetuin-A/ $\alpha$ 2 HS-glycoprotein (Ahsg) is specifically accumulated in not only bone but also ectopic calcified tissues (27, 28). Schafer *et al.*

reported that Ahsg-deficient mice develop severe calcification of various organs on a mineral and vitamin D-rich diet and on a normal diet when the deficiency is combined with a DBA/2 genetic background (29). Reynolds *et al.* reported that fetuin-A is an inhibitor of spontaneous precipitation of hydroxyapatite containing Ca and P in vascular smooth muscle cells (30). That is, fetuin-A confers protection against calcification *in vivo*, and thus we expected that serum fetuin-A and CACS would be negatively correlated. In fact, the results of some clinical studies have suggested that low serum fetuin-A levels may contribute to the progression of vascular and soft tissue calcification (31, 32).

However, in our study, we did not observe a significant association between fetuin-A and CACS. This is possibly because the anti-calcification effect of fetuin-A was masked by its ability to exacerbate insulin resistance (33). Insulin resistance worsens the proatherogenic milieu among diabetic patients. This may, in turn, promote atherosclerosis and lead to intimal calcification of the coronary arteries. In this context, the clinical observation by Mehrotra *et al.* that high fetuin-A was associated with high CACS (13) is easy to understand.

According to previous studies, these molecules seem to inhibit calcification by different mechanisms. Fetuin-A accelerates the solubility of minerals by forming a fetuin mineral complex (FMC) containing calcium and phosphate (27, 34), to participate in the inhibition of ectopic calcification. Measuring FMC instead of fetuin-A might allow us to detect a significant association with CACS. On the other hand, the expression of OPG in the media of great arteries (20), and in different vascular cell types such as coronary smooth muscle cells (35) and endothelial cells (36), suggests the possible involvement of local autocrine or paracrine system. In fact, it

has been reported that OPG acts as a survival factor for endothelial cells (36). And one recent study demonstrated that OPG deficiency decreased aortic expression of the parathyroid hormone-related protein, which is another endogenous inhibitor of vascular calcification, leading to increased aortic tissue activity of bone-type alkaline phosphatase (37). In this sense, OPG can be considered a “vasculoprotectin” that acts locally to inhibit calcification.

The positive association between T-chol and CACS has been well documented in the general population. Unexpectedly in our study, however, simple regression analysis revealed that T-chol was negatively correlated with CACS. Given that serum 25(OH)D and BMI, both nutritional parameters in CKD patients, were also negatively associated with CACS and that serum Alb was an independent negative determinant for CACS in multivariate analysis (model 1), this negative association might imply the importance of nutritional state in determining the extent of coronary artery calcification. In fact, Avram *et al.* reported that the mortality of hemodialysis patients was worse in those who had lower T-chol or lower serum Alb when introduced to hemodialysis (38). In another study from Japan, Nishizawa *et al.* reported that low cholesterol was a risk for cardiovascular mortality in hemodialysis patients (39). Together with our present findings, these data would seem to suggest the involvement of malnutrition inflammation atherosclerosis (MIA) syndrome in the pathogenesis of arterial calcification. However, we could not find any positive associations between CACS and inflammation markers, such as IL-6 and CRP. This is partly because the levels of these acute reactant markers varied so widely over the observation period that an inflammation state could not be evaluated by only a single blood sampling.

In conclusion, in the present cohort we found coronary artery calcification even in the early stages of DN, and showed that CACS increased with CKD stage progression. Serum OPG, unlike fetuin-A, was independently and positively correlated with CACS and can be used as a biomarker for screening CACS in DN. Further studies will be needed to elucidate whether OPG is only an indicator of CACS, or whether any intervention that decreases serum OPG is actually cardioprotective.

## References

1. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH: Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; **164**: 659–663.
2. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G: Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc* 1999; **74**: 243–252.
3. Nitta K, Akiba T, Suzuki K, *et al*: Assessment of coronary artery calcification in hemodialysis patients using multi-detector spiral CT scan. *Hypertens Res* 2004; **27**: 527–533.
4. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM: Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; **71**: 438–441.
5. Sinnott B, Syed I, Sevrakov A, Barengolts E: Coronary calcification and osteoporosis in men and postmenopausal women are independent processes associated with aging. *Calcif Tissue Int* 2006; **78**: 195–202.
6. Godsland IF, Elkeles RS, Feher MD, *et al*, PREDICT Study Group: Coronary calcification, homocysteine, C-reactive protein and the metabolic syndrome in type 2 diabetes: the Prospective Evaluation of Diabetic Ischaemic Heart Disease by Coronary Tomography (PREDICT) Study. *Diabet Med* 2006; **23**: 1192–1200.
7. Jono S, Shioi A, Ikari Y, Nishizawa Y: Vascular calcification in chronic kidney disease. *J Bone Miner Metab* 2006; **24**: 176–181.
8. Moe S, Drueke T, Cunningham J, *et al*: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; **69**: 1945–1953.
9. Mehrotra R, Budoff M, Christenson P, *et al*: Determinants of coronary artery calcification in diabetics with and without nephropathy. *Kidney Int* 2004; **66**: 2022–2031.
10. Russo D, Palmiero G, De Blasio AP, Balletta MM, Andreucci VE: Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; **44**: 1024–1030.
11. Hofbauer LC, Brueck CC, Shanahan CM, Schoppet M, Dobnig H: Vascular calcification and osteoporosis—from clinical observation towards molecular understanding. *Osteoporos Int* 2007; **18**: 251–259.
12. Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ketteler M, Whooley MA: Fetuin-A and kidney function in persons with coronary artery disease—data from the Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21**: 2144–2151.
13. Mehrotra R, Westfeld R, Christenson P, *et al*: Serum fetuin-A in nondialyzed patients with diabetic nephropathy: relationship with coronary artery calcification. *Kidney Int* 2005; **67**: 1070–1077.
14. Ix JH, Shlipak MG, Sarnak MJ, *et al*: Fetuin-A is not associated with mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2007; **72**: 1394–1399.
15. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; **39**: S1–S266.
16. Levey AS, Coresh J, Greene T, *et al*: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; **145**: 247–254.
17. Shemesh J, Apter S, Rozenman J, *et al*: Calcification of coronary arteries: detection and quantification with double-helix CT. *Radiology* 1995; **197**: 779–783.
18. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Slatopolsky E: Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; **68**: 429–436.
19. Kramer H, Toto R, Peshock R, Cooper R, Victor R: Association between chronic kidney disease and coronary artery



- calcification: the Dallas Heart Study. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 507–513.
20. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, *et al*: Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; **89**: 309–319.
  21. Min H, Morony S, Sarosi I, *et al*: Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J Exp Med* 2000; **192**: 463–474.
  22. Schoppet M, Al-Fakhri N, Franke FE, *et al*: Localization of osteoprotegerin, tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, and receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand in Monckeberg's sclerosis and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 4104–4112.
  23. Kiechl S, Schett G, Wenning G, *et al*: Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation* 2004; **109**: 2175–2180.
  24. Anand DV, Lahiri A, Lim E, Hopkins D, Corder R: The relationship between plasma osteoprotegerin levels and coronary artery calcification in uncomplicated type 2 diabetic subjects. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 1850–1857.
  25. Yano K, Tsuda E, Washida N, *et al*: Immunological characterization of circulating osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor: increased serum concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999; **14**: 518–527.
  26. Kazama JJ: Osteoprotegerin and bone mineral metabolism in renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; **13**: 411–415.
  27. Schinke T, Amendt C, Trindl A, Poschke O, Muller-Esterl W, Jahnen-Dechent W: The serum protein alpha2-HS glycoprotein/fetuin inhibits apatite formation *in vitro* and in mineralizing calvaria cells. A possible role in mineralization and calcium homeostasis. *J Biol Chem* 1996; **271**: 20789–20796.
  28. Kazama JJ, Gejyo F, Ei I: The immunohistochemical localization of alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A (AHSG). *Nephrol Dial Transplant* 2005; **20**: 851–852.
  29. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, *et al*: The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003; **112**: 357–366.
  30. Reynolds JL, Skepper JN, McNair R, *et al*: Multifunctional roles for serum protein fetuin-A in inhibition of human vascular smooth muscle cell calcification. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 2920–2930.
  31. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, *et al*: Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003; **361**: 827–833.
  32. Mehrotra R: Emerging role for fetuin-A as contributor to morbidity and mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2007; **72**: 137–140.
  33. Mathews ST, Singh GP, Ranalletta M, *et al*: Improved insulin sensitivity and resistance to weight gain in mice null for the Ahsg gene. *Diabetes* 2002; **51**: 2450–2458.
  34. Price PA, Nguyen TM, Williamson MK: Biochemical characterization of the serum fetuin-mineral complex. *J Biol Chem* 2003; **278**: 22153–22160.
  35. Hofbauer LC, Shui C, Riggs BL, *et al*: Effects of immunosuppressants on receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand and osteoprotegerin production by human osteoblastic and coronary artery smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; **280**: 334–339.
  36. Malyankar UM, Scatena M, Suchland KL, Yun TJ, Clark EA, Giachelli CM: Osteoprotegerin is an  $\alpha_v\beta_3$ -induced, NF- $\kappa$ B-dependent survival factor for endothelial cells. *J Biol Chem* 2000; **275**: 20959–20962.
  37. Orita Y, Yamamoto H, Kohno N, *et al*: Role of osteoprotegerin in arterial calcification: development of new animal model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; **27**: 2058–2064.
  38. Avram MM, Mittman N, Bonomini L, Chattopadhyay J, Fein P: Markers for survival in dialysis: a seven-year prospective study. *Am J Kidney Dis* 1995; **26**: 209–219.
  39. Nishizawa Y, Shoji T, Ishimura E, Inaba M, Morii H: Paradox of risk factors for cardiovascular mortality in uremia: is a higher cholesterol level better for atherosclerosis in uremia? *Am J Kidney Dis* 2001; **38**: S4–S7.

## 保存期腎不全\*

守山敏樹\*\*

### はじめに

CKD という概念が提唱され、腎機能が保たれている早期腎臓病の段階から体系的なアプローチによって末期腎不全および心血管疾患の発症進展を予防することの意義が、腎障害の視点から強調されるようになった。保存期腎不全という語は CKD のなかでも腎機能低下をきたした CKD 3 以降、CKD 5 の非透析群までを包含すると一般には理解される。腎不全進行抑制は多角的、集学的治療を必要とするが、そのなかでも降圧療法が根幹をなすことは確立しているといえる。本稿では CKD 3~5 (非透析) における降圧療法を中心に述べる。

### I. 保存期腎不全における降圧療法の目的

#### 1. 腎不全進行抑制

Bakris らによる 9 つの臨床試験のメタ解析によると、降圧の達成度と腎機能低下速度の抑制はよい相関を示した (図 1)<sup>1)</sup>。このことから、用いる降圧薬の種類を問わず十分な降圧を達成することが腎保護に重要とされている。

CKD における末期腎不全進行の病態機序については ①糸球体過剰濾過/糸球体高血圧, ②蛋白尿による尿細管間質障害, ③虚血による間質障害,

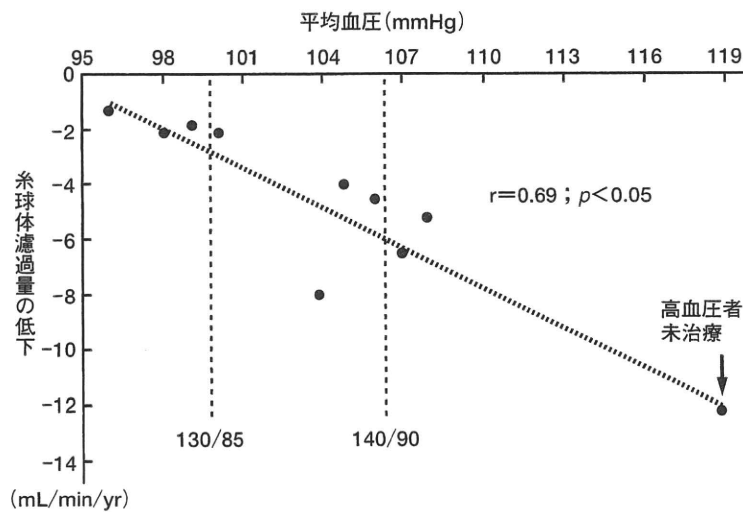


図 1 GFR の低下速度と到達した血圧値の関係 (メタ解析) (文献 1) より引用, 改変

\* Treatment of hypertension in patients with renal insufficiency

key words : 臓器保護, RAS 阻害薬, 蛋白尿抑制, 腎保護, 心血管イベント抑制

\*\* 大阪大学保健センター MORIYAMA Toshiki

[〒560-0043 豊中市待兼山町 1-17]

3つの観点から議論されている。降圧薬がこれらの機序にどのように介入するかについて述べる。

### 1) 糸球体過剰濾過/糸球体高血圧

Brenner らによって、腎が機能単位を失った際に代償性機構として残存ネフロンに血行動態の面から負荷がかかり、糸球体過剰濾過、糸球体高血圧が惹起されることが示された<sup>2)</sup>。すなわち腎障害の進行とともに輸入細動脈>輸出細動脈の拡張が生じ、その結果糸球体濾過圧の上昇が起きる。この過程で中心的役割を果たすのがアンジオテンシンII (Ang II) である。Ang II作用によって輸出細動脈優位の収縮が起きる。そのため、レニン・アンジオテンシン (RAS) 阻害薬 (ACE 阻害薬とARB) 投与によって輸出細動脈を優位に拡張し糸球体高血圧が改善され腎保護効果が生じるとされる。これに対してCa拮抗薬は輸入細動脈>輸出細動脈の拡張をきたすと考えられており、全身降圧が不十分なままだと糸球体高血圧はむしろ増悪する懸念があるためCa拮抗薬使用にあたってはより厳格な降圧が求められる。最近ではCa拮抗薬のうちのいくつかは輸出細動脈拡張作用を有することが確認されており、腎保護という観点からはそれらの薬剤を選択することが望ましい<sup>3~5)</sup>。

### 2) 蛋白尿による尿細管間質障害

蛋白尿は従来、糸球体過剰濾過/糸球体高血圧により惹起された糸球体障害の程度を反映するマーカーととらえられてきたが、最近では腎障害を惹起する因子ともなることが明らかとなってきた<sup>6)</sup>。糸球体濾過された大量の蛋白尿が近位尿細管細胞で再吸収され、処理能力を超えるため尿細管細胞を傷害/活性化し、また、間質に漏出した蛋白は、マクロファージの浸潤および活性化を招来し組織傷害を惹起する。さらに、蛋白尿には補体活性化因子が含まれ、尿細管腔で補体が活性化されることにより組織傷害が生じる可能性も指摘されている。この観点から尿蛋白を減少させることは腎保護にとって重要である。現在、蛋白尿抑制効果が明らかな降圧薬はいうまでもなくRAS阻害薬であ

り、RAS阻害薬の腎保護作用は降圧作用に加えて蛋白尿減少を介したものと考えてよい。

### 3) 尿細管間質の虚血

尿細管間質病変が糸球体病変より強く腎予後を規定するという報告が古くからみられる。また、蛋白尿が乏しい症例でも腎機能悪化が生じることがあり、前記1)、2)の機序のみでCKDの腎機能悪化を説明できない。そこで最近では間質の慢性的虚血が腎障害進行機序の基盤をなすものとする説が示され注目されている。間質慢性虚血のメディエーターとしてはレニン・アンジオテンシン系が重要とされており、RAS阻害薬の腎保護作用の一部は間質の虚血改善効果を介するものと考えられる<sup>7)</sup>。

以上の機序のいずれにおいてもRAS阻害薬が腎保護作用を有することが想定される。大規模臨床試験において糖尿病腎症、非糖尿病性CKDいずれにおいてもRAS阻害が腎保護作用を有することが示されている。

### 2. 心血管イベント抑制

CKDが心血管イベントの独立した危険因子であることが確立し、CKD診療における心血管リスク軽減の重要性が改めて認識された。心血管イベント抑制においても、降圧療法が中心をなすことは疑問の余地がない。CKDの構成因子である蛋白尿、腎機能低下はいずれもおのおの心血管リスクの独立した危険因子であることが明らかとなっている。尿蛋白減少によって心血管事故発症が抑制されることはRENAALのサブ解析で示されている(図2)<sup>8)</sup>。腎機能低下時における心血管保護については、PEACE試験のサブ解析によってACE阻害薬の効果が腎機能低下時により強く発揮されることが明らかとなっている(図3)<sup>9)</sup>。また、2007年の米国心臓学会では、日本人において、ACE阻害薬中心の標準治療群とARB(カンデサルタン)ベースの治療群を心血管系イベント発症につき比較した研究(HIJ-CREATE試験)が公表された。全症例では両群に有意差を認めないが(ARB群で-11%)、

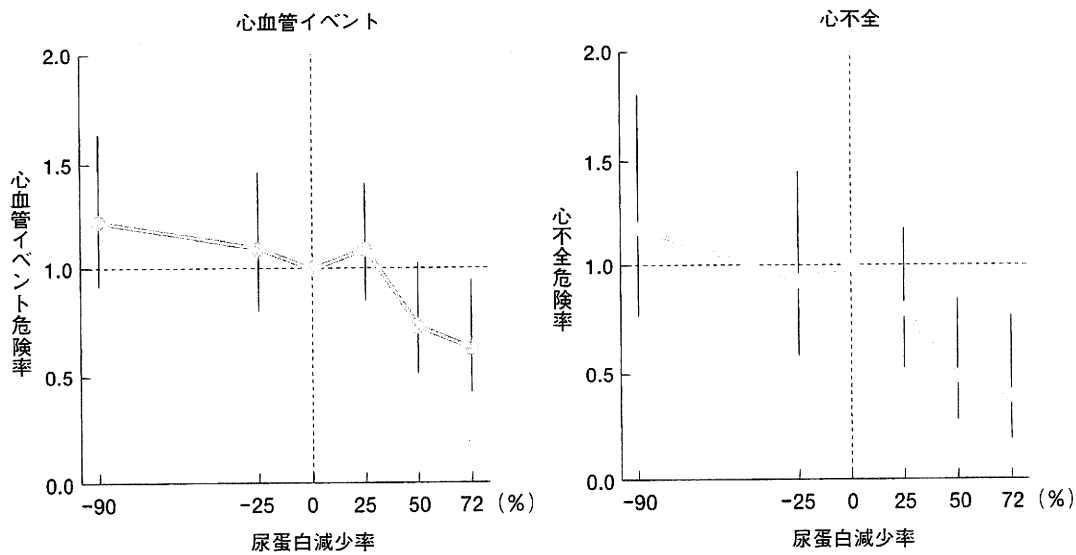


図2 尿蛋白減少率と心血管イベント  
尿蛋白：尿中アルブミン/クレアチニン比（文献8）より引用

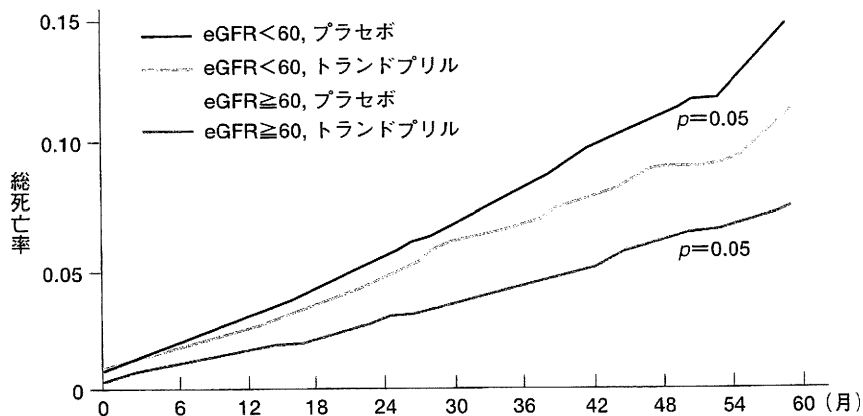


図3 PEACE サブ解析：推算 GFR 値の違いによるトランドラプリルの効果  
eGFR：推算 GFR (estimated GFR)（文献9）より引用

eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> のグループでは ARB 治療群で MACE 発症が有意に少ない (-21%) と報告されており、腎機能低下時の心血管保護には、RAS 阻害薬がほかの降圧薬より優れた効果を有する可能性が高い。

## II. 保存期腎不全における降圧療法の実際

### 1. 降圧目標

CKD 進行の抑制および心血管病発症リスク軽減の目的から、降圧目標は 130/80 mmHg 未満が推奨されている。特に尿蛋白が 1 g/日以上の場合にはより厳格な 125/75 mmHg 未満を目標とすべきである<sup>1,10)</sup>。一方、収縮期血圧 110 mmHg 未満と