

なる過度の降圧は腎機能悪化をもたらす可能性も指摘されており、注意を要する<sup>11)</sup>。血圧値は外来血圧のみを参考にするのではなく可能な限り家庭血圧の測定を行う<sup>12)</sup>。家庭血圧の測定により白衣高血圧、仮面高血圧が除外されるとともに、CVDの高リスクとされる早朝高血圧の有無もチェック可能となる。

## 2. 降圧の実際

CKD 患者においても、塩分制限、運動療法など生活習慣の改善は重要であり、それを行いながら、薬物療法を開始する。急激な血圧下降は腎機能に対する悪影響が懸念されるため、特に高齢者などの高リスク群では降圧は目標値到達まで数カ月かけ緩やかに行う。降圧薬は少量より開始し、腎機能、血清 K 値に注意しながら慎重に増量することを原則とする。

第一選択が RAS 阻害薬であることは確立したといえるが、降圧不十分の際の併用薬として第二選択として何を選択するかについては、決着をみていない。最近報告された GUARD 研究では 2 型糖尿病性腎症患者において、ACE 阻害薬を基礎薬として利尿薬併用群と Ca 拮抗薬併用群の効果を比較したところ、両群間で降圧については Ca 拮抗薬群で拡張期血圧が有意に低く、微量アルブミン排泄は利尿薬群でより低いという成績であった<sup>13)</sup>。一方、2008 年の米国心臓学会において報告された ACCOMPLISH 試験では、心血管イベントを一次エンドポイントとし、高リスク高血圧患者において ACE 阻害薬 + Ca 拮抗薬と ACE 阻害薬 + 利尿薬の比較を行っている。その結果、心血管イベント抑制は ACE 阻害薬と Ca 拮抗薬の併用が優れるとの成績が得られた。対象は CKD 患者ではなく、また腎保護については情報が得られていないが、心血管保護を考えるうえで重要な知見と思われる。

利尿薬（特にサイアザイド系）による降圧作用は少量でも発揮され、一方高尿酸血症や代謝異常などの副作用は用量依存性を示すため可能な限り少量の使用とする。eGFR > 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>ではサイアザイド系利尿薬を、eGFR < 30 mL/min/1.73

m<sup>2</sup>ではループ利尿薬を用いるが、体液コントロールが不十分な場合はサイアザイド系利尿薬の併用も考慮する。なお、RAS 阻害薬とサイアザイド系利尿薬の併用による降圧には個人差が大きく、過降圧のため中止に至るケースも経験されるため、慎重なモニタリングが必要である。RAS 阻害薬とアルドステロン拮抗薬の併用によってさらなる蛋白尿減少が図られるとの報告もあるが<sup>14)</sup>、腎機能低下症例では高カリウム血症が生じやすいため、専門医が慎重にモニターしながら使用することが必要である。なお最近発売されたエプレレノン<sup>®</sup>は、糖尿病性腎症および GFR < 50 mL/min では禁忌である。

Ca 拮抗薬の併用は日常臨床において頻度が高いと考えられる。安定した降圧が得られやすく、また代謝系などへの影響も少ないため安全に用いられる。腎保護の観点からは輸出細動脈の拡張作用を有する薬剤が望ましく、また心血管系イベント予防のためには交感神経刺激作用が最小限となる長時間作用型の薬剤で、かつ心拍数を増やさないことが期待される薬剤が望ましい。

CKD 患者における  $\beta$  遮断薬の使用については有効性に関する知見が乏しく、また腎不全時に用量調節が必要なためもあり、あまり一般的ではない。しかし、心血管イベント抑制を念頭におけばその使用の意義について見直す必要がある。 $\alpha\beta$  遮断薬カルベジロールでは腎保護作用やアルブミン尿抑制作用が報告されている<sup>15)</sup>。CKD 患者におけるこのクラスの薬剤使用について今後知見が蓄積することを期待したい。

---

## III. 保存期腎不全における降圧療法の注意点

---

RAS 阻害薬（ACE 阻害薬、ARB、アルドステロン拮抗薬）を腎機能低下患者に投与する際の注意点を中心に述べる。

すでに述べたように CKD 4 以降などの腎不全の進行した患者においても腎保護、心血管保護のために可能な限り RAS 阻害薬を用いることが望ましいが、これらの薬剤は投与開始後の急速な腎機能

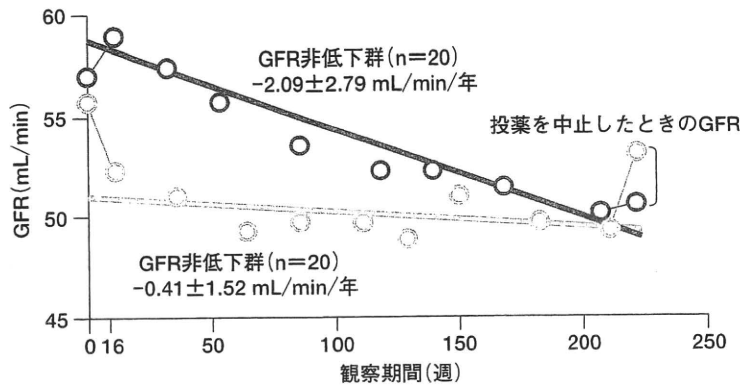


図4 早期の糸球体濾過量の低下と腎保護作用  
対象：30≤Ccr≤90 mL/min かつ 80<DBP<110 mmHg (文献16)より引用)

表 CKD ステージ3以上の場合の高K血症の緊急治療

- ・グルコン酸Caの静注(心保護)(10 mLを5分間で静注)
- ・ループ利尿薬の静注(排泄促進)(フロセミド20 mg+生食水20 mL)
- ・重炭酸ナトリウムの静注(細胞内への移行促進)(7%炭酸水素Na 20 mL)
- ・ブドウ糖10 gにインスリン1単位の割合での点滴静注(細胞内への移行促進)  
(高血糖ではグルコースは不要)
- ・陽イオン交換樹脂30 gを微温湯100 mLに溶解して注腸, 留置1時間(体外へ除去)
- ・血液透析(体外へ除去)

低下(急性腎不全)や高カリウム血症のリスクのために、腎機能低下症例(血清クレアチニン>3 mg/dL)でのRAS阻害薬の処方率は必ずしも高くない。

RAS阻害薬を積極的かつ安全に処方するために、すべてのCKD患者において、RAS阻害薬投与開始後2週間以内に血清クレアチニンとK値のチェックを行うべきである。ハイリスク症例では数日~1週間でのチェックが望ましい。いずれにしても、ハイリスク患者においては少量からスタートし慎重にモニターしながら可能な限り増量していく必要がある。

### 1. 腎機能低下について

RAS阻害薬投与後早期に腎機能低下を認める症例では、十分な糸球体内圧の低下がみられたことが示唆され、長期的な腎保護効果が期待される(図4)<sup>16)</sup>。30%以内の血清クレアチニン値の上昇では腎保護が期待されるため投与継続することが推奨されるが、それ以上の上昇をみればRAS阻害薬を減量し、特に前値の50%以上の増加をみた場合には中止し、必要に応じて腎血管狭窄の有無を

チェックする。腎血管狭窄の確認は腎血流ドプラが有用であるが、身体所見として、腎動脈由来の血管雑音の有無を左右両側、腹部背部両面の聴診で確認することも意義がある。

また、腎機能が安定して服用継続されている場合でも、脱水やNSAIDsの使用、心不全などにより腎血流が減少すると急性腎不全の発症のリスクが高まるため、日頃から脱水や、NSAIDsの乱用を避けるよう指導しておくことが重要である。高齢者の慢性疼痛(腰痛、関節リウマチなど)、利尿薬併用中、また感冒罹患時の発熱、下痢・食思不振などに注意する。

### 2. 高カリウム血症について

RAS阻害薬投与時の高カリウム血症(5.5 mEq/L以上)の原因と対策について述べる。急激な腎機能の悪化がみられた際にはRAS阻害薬を減量もしくは中止する。また代謝性アシドーシスを伴うことも多いが、確認のためには血液ガス分析を行うのが望ましい。アシドーシスが存在すれば重曹の投与を考慮する。ループ利尿薬投与によってア

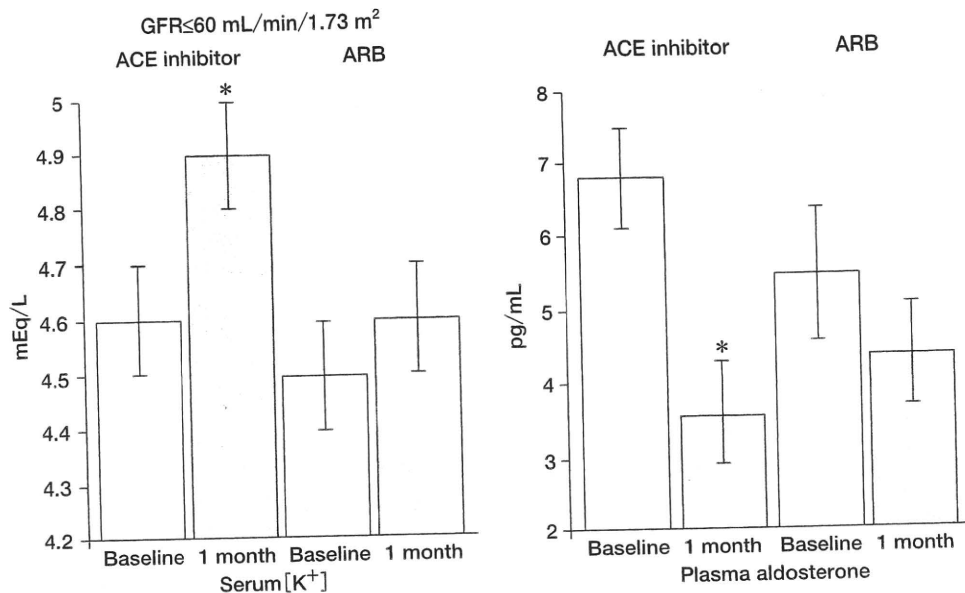


図5 ARBとACE阻害薬のKとplasma aldosterone に対する影響 (文献17)より引用)  
\* $p < 0.05$  vs baseline

シドーシスの改善とK排泄増加が生じる。また、K摂取過剰のことも多く、生野菜、果物、生ジュースの摂取量をチェックし、過量ならば正す。それでも高カリウム血症が持続すればイオン交換樹脂の投与にてコントロールする。抗アルドステロン薬を処方している場合には中止する。以上の処置にても高カリウム血症 (5.5 mEq/L 以上) が持続する場合にはRAS阻害薬の減量/中止を考慮する。なお、緊急性のある高カリウム血症をみた場合には速やかにしかるべき処置をとる (表)。

ACE阻害薬とARBの間に血清Kに対する影響の違いが報告されている。腎機能低下患者において、ARB投与群での血清K上昇はACE阻害薬投与群に比べてわずかであった (図5)<sup>17)</sup>。

#### 文献

- 1) Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al : Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes : a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 36 : 646-661, 2000
- 2) Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH : Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease : the role of hemodynamically mediated glomerular

injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 307 (11) : 652-659, 1982

- 3) Fujita T, Ando K, Nishimura H, et al ; Cilnidipine versus Amlodipine Randomised Trial for Evaluation in Renal Disease (CARTER) Study Investigators : Antiproteinuric effect of the calcium channel blocker cilnidipine added to renin-angiotensin inhibition in hypertensive patients with chronic renal disease. *Kidney Int* 72 : 1543-1549, 2007
- 4) Ishimitsu T, Kameda T, Akashiba A, et al : Efonidipine reduces proteinuria and plasma aldosterone in patients with chronic glomerulonephritis. *Hypertens Res* 30 : 621-626, 2007
- 5) Nakamura T, Sugaya T, Kawagoe Y, et al : Azelnidipine reduces urinary protein excretion and urinary liver-type fatty acid binding protein in patients with hypertensive chronic kidney disease. *Am J Med Sci* 333 : 321-326, 2007
- 6) Remuzzi G, Bertani T : Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 339 (20) : 1448-1456, 1998
- 7) Nangaku M, Fujita T : Activation of the renin-angiotensin system and chronic hypoxia of the kidney. *Hypertens Res* 31 (2) : 175-184, 2008
- 8) de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al : Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 110 (8) : 921-927, 2004
- 9) Solomon SD, Rice MM, Jablonski KA, et al ; Preven-

- tion of Events with ACE inhibition (PEACE) Investigators : Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation* 114 (1) : 26-31, 2006 (Epub 2006 Jun 26)
- 10) Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al : Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 23 : 754-762, 1995
- 11) Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al ; AIPRD Study Group : Progression of chronic kidney disease : the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition : a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 139 : 244-252, 2003
- 12) Agarwal R, Andersen MJ : Prognostic importance of clinic and home blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 69 : 406-411, 2006
- 13) Bakris GL, Toto RD, McCullough PA, et al ; GUARD (Gauging Albuminuria Reduction With Lotrel in Diabetic Patients With Hypertension) Study Investigators : Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria : results of the GUARD study. *Kidney Int* 73 (11) : 1303-1309, 2008
- 14) Schjoedt KJ : Beneficial impact of spironolactone on nephritic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 70 : 536-542, 2006
- 15) Bakris GL, Hart P, Ritz E : Beta blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 70 (11) : 1905-1913, 2006
- 16) Apperloo AJ, de Zeeuw D, de Jong PE : A short-term antihypertensive treatment-induced fall in glomerular filtration rate predict long-term stability of renal function. *Kidney Int* 51 : 793-797, 1997
- 17) Bakris GL, Siomos M, Richardson D, et al : ACE inhibition or angiotensin receptor blockade : impact on potassium in renal failure. VAL-K Study Group. *Kidney Int* 58 (5) : 2084-2092, 2000

\* \* \*

「腎と透析」特集案内

63 卷 1 号 (2007年 7 月)	特集 腎疾患の血管病変	(2,680 円)
2 号 (2007年 8 月)	特集 日常診療で遭遇する尿路トラブル	(2,680 円)
3 号 (2007年 9 月)	特集 腎疾患診療におけるセーフティマネージメント	(2,680 円)
4 号 (2007年10月)	特集 これだけは知っておきたい分子腎臓学 2007	(3,600 円)
5 号 (2007年11月)	特集 1 透析患者の糖尿病合併症をどうケアするか	(2,680 円)
	特集 2 腎と妊娠	
6 号 (2007年12月)	特集 CKD (慢性腎臓病) の食事療法	(2,680 円)
増刊号 (2007年12月)	特集 輸液のすべて—基本から実際まで	(8,000 円)
64 卷 1 号 (2008年 1 月)	特集 IgA 腎症の最近の進歩	(2,700 円)
2 号 (2008年 2 月)	特集 1 CKD-MBD : 新しい疾患概念を巡って	(2,700 円)
	特集 2 糸球体上皮細胞障害 (傷害) ・糸球体硬化の進行機序	
	特集 3 尿細管間質線維化と微小血管障害	
3 号 (2008年 3 月)	特集 CKD とレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系	(2,700 円)
4 号 (2008年 4 月)	特集 痛風・高尿酸血症のすべて	(2,700 円)
5 号 (2008年 5 月)	特集 透析トラブル Q&A	(4,800 円)
6 号 (2008年 6 月)	特集 ネフローゼ症候群 : 最新の知見	(2,700 円)
65 卷 1 号 (2008年 7 月)	特集 ここを理解すれば水電解質がわかる	(2,700 円)

上記のご注文ならびに在庫照会は下記までご連絡下さい。定価は税込価格です。

東京医学社 (販売部) 〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-20-13 TEL03-3265-3551 FAX03-3265-2750

病因・病態

## CKDの諸病因・諸病態

守山敏樹

## Causes and characteristics of CKD

Toshiki Moriyama

Osaka University Health Care Center

## Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is common in Japan and worldwide. The estimated prevalence of CKD in Japanese adults was 10.6% in 2005, based on the survey conducted by the Japanese Society of Nephrology. The most common risk factors for CKD include diabetes, hypertension and cardiovascular disease. Major outcomes of CKD include progression to kidney failure and increased risk for cardiovascular disease. CKD is usually silent until its late stages, thus many patients with CKD are detected only shortly before the onset of symptomatic kidney failure, when there are few opportunities to prevent adverse outcomes. Earlier detection allows for more time for evaluation and treatment but requires explicit testing strategies for asymptomatic individuals at increased risk. Understanding the strengths and limitations of CKD testing and risk factors of CKD is critical for appropriate management of CKD patients. The goal of this paper is to discuss CKD testing and early detection in clinical practice and its application to public health initiatives, with attention to limitations and appropriate interpretation.

**Key words:** cardiovascular events, end stage renal failure, risk factors

## はじめに

CKD (chronic kidney disease: 慢性腎臓病) の概念は米国から提唱され、短期間のうちに世界に広まった。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増加傾向を示し、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、今後増加が予想される、などの認識が広まったこ

とが考えられる。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越え広く医療の領域にかかわること、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、更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た<sup>1)</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

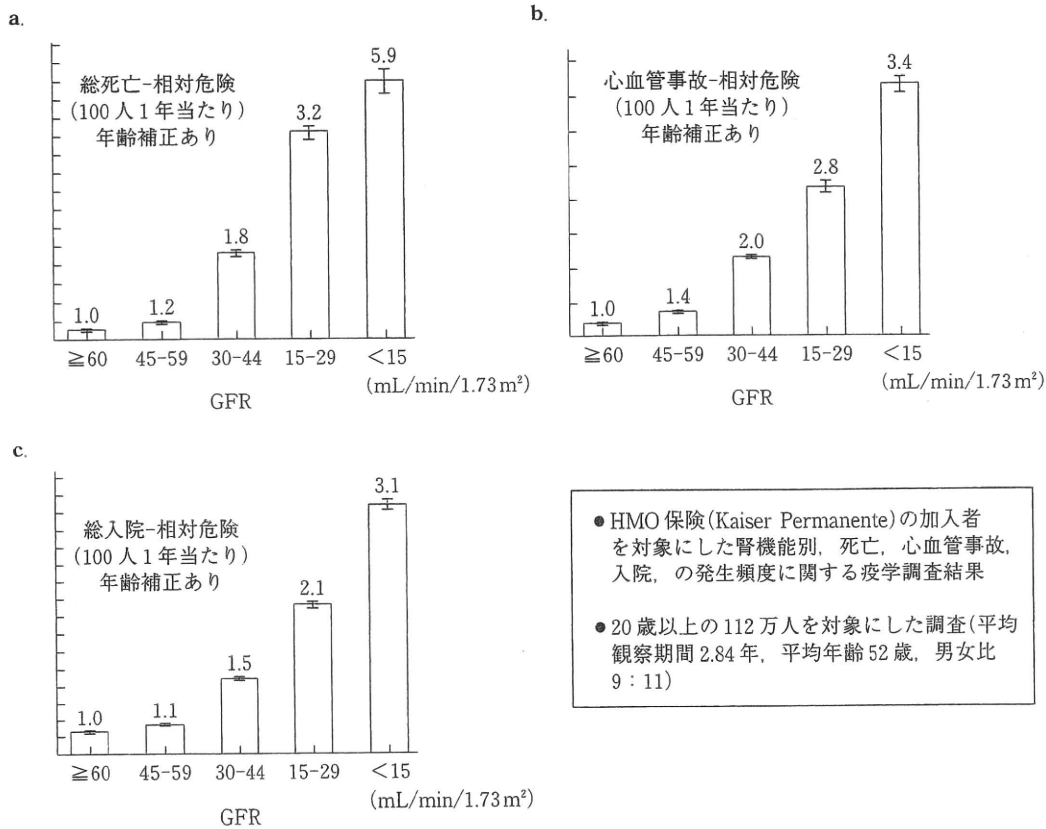


図1 腎機能 (GFR) 別の死亡 (a), 心血管事故 (b) および入院 (c) の相対危険 (文献<sup>4)</sup>より改変)

CKDの重要性を踏まえて, 2003年にはCVDリスクとしてのCKDに関する scientific statement<sup>2)</sup>を, 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>3)</sup>を発表している. 図1に米国での大規模疫学研究の結果を示すが<sup>4)</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もって受け止められた.

### 1. CKDの功績と課題

慢性腎臓病, CKDの概念の普及は我が国の医療の質を高めることに寄与することが期待される. すなわち, CKDが広くかかりつけ医, 腎臓以外の専門領域の医師に認知され, その早期からCKDを意識した診療, 特にCVDのリスク因子としてこれに介入する診療が広まることに

より従来からの生活習慣病診療に新たな視点を加え, 人々の生命予後改善へと資することが期待される.

一方, 留意すべき点としてCKDという診断名によって, かかりつけ医はもとより腎専門医ですら‘思考停止’をきたす懸念をあげたい. CKDという診断は病態へのアプローチの入り口として認識されるものであって, その病因, 病態へと思考を進めることこそ, CKDの真に目指すところであるといえる. CKDの概念では背景因子, 原疾患が考慮されておらず, 腎機能と尿タンパクのみでステージ分類されており, その対処法, 予後まで踏み込んで議論するには限界があることをはっきりと認識すべきかと思われる.

### 2. CKD診断とリスク因子の評価

日常診療におけるCKDの概念の最大の利点

表 1 CKD 発症/進行のリスクファクター

治療の可能性	リスクファクター
可能	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 高血圧</li> <li>・ 糖尿病, メタボリックシンドローム, 肥満, 脂質異常症</li> <li>・ 喫煙</li> <li>・ 代謝性因子(アシドーシス, 高リン血症, 貧血)</li> <li>・ 高タンパク摂取/高食塩摂取</li> <li>・ 腎毒性の薬剤(特に NSAIDs), サプリメント</li> <li>・ 膠原病</li> <li>・ 尿路結石, 尿路感染</li> </ul>
不可能	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ CKD の家族歴</li> <li>・ CVD ((心血管疾患)の合併)</li> <li>・ 高齢, 男性</li> <li>・ 片腎</li> <li>・ 低出生時体重</li> </ul>

はスクリーニングのツールとして心血管事故および末期腎不全のリスクを早期に認識することにある。ついては、CKD という切り口に対するリスク評価を心がけることが肝要である。日本腎臓学会のCKD診療ガイドにおいて、CKD発症・進行のリスクファクターが提示されている<sup>9)</sup>。表1に治療・介入可能なリスクと介入不可能なリスクに分けて示す。

茨城県での健康診断受診者10年間の追跡結果解析によれば<sup>9)</sup>、検診受診者で10年間の経過観察中にCKDステージ1-2(尿タンパク陽性)となるリスクファクターは、年齢、血尿、高血圧、耐糖能異常、糖尿病、脂質代謝異常、肥満、喫煙であった。この結果から、CKDハイリスク群では、禁煙を指導し、高血圧、糖代謝異常・糖尿病、脂質代謝異常症、肥満の治療を行う必要がある。また男性では女性に比して尿タンパクが陽性となる割合が高いことが示されており、より厳格な治療・生活習慣改善が求められる。一方、腎機能低下( $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ )を示すCKDステージ3が生じるリスクファクター(≡CKDの進行のリスク)としては、年齢、腎機能( $eGFR$ )、タンパク尿、血尿、高血圧、脂質代謝異常、糖尿病治療中、肥満(女性のみ有意)、喫煙であった。男性、女性で多少重みは異なるが、これらがCKD進行のリスク因子と考えられる。従来想定されてきたリスクファク

ターがここにははっきりと根拠をもって示されており、日本人でのエビデンスが明らかとなったことは大変意義深い。

### 3. 各CKDステージでの基本的アプローチ

#### a. ハイリスク群

腎機能正常( $GFR \geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ )かつ検尿などに異常を認めないが、CKDリスクファクターを有する場合(CKDの家族歴、高血圧、糖尿病、メタボリックシンドローム、常用薬服用など、表1参照)定期的な尿検査を実施し、CKDの早期発見を心がける。微量アルブミン尿測定は早期発見に極めて有効であるが、現行の健康保険では、尿中アルブミン定量精密測定は‘早期糖尿病性腎症患者であって微量アルブミン尿を伴うもの(糖尿病性腎症第1期および第2期)に対して行った場合に3ヶ月に一回限り算定できる’とされている。したがって、糖尿病性腎症と病名がついた場合のみ3ヶ月に1度の測定が保険で認められることになる。実際には、尿アルブミン定量は高血圧性腎障害や、メタボリックシンドロームに伴うCKDにおいても早期診断に有用である。また、尿アルブミンはCVDの独立した危険因子であることも明らかとなっている。以上から、糖尿病性腎症以外のCKD診療において尿アルブミン測定が保

表2 成人に多い腎疾患

	一次性	二次性	遺伝性・先天性
糸球体疾患	IgA腎症 微小変換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 原発性半月体形成性腎炎	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

険で認められることが強く望まれている。

#### b. ステージ 1, 2

腎機能正常( $GFR \geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ )または軽度低下( $90 > GFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ )であり、かつ腎障害(≡タンパク尿)を伴う状態である。腎生検の適応も考慮すべき狭義の腎疾患(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。

#### 1) 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などを有さない検尿異常をみたら、糸球体腎炎、膠原病性腎障害などの存在を念頭に置いて、早急に腎臓専門医に紹介し、腎生検など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、タンパク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。表2に成人に多い腎疾患を示す。これらの多くは末期腎不全の大きなリスクであるとともに、心血管事故のリスク因子である。

#### 2) 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の方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。また、心血管事故のリスクとして重要である。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。

#### c. ステージ 3, 4

ステージ3は腎機能中等度低下( $60 > GFR \geq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ )、ステージ4は腎機能高度低下( $30 > GFR \geq 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ )である。ステージ3になれば、腎臓専門医にコンサルトのうえ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。40-69歳では $eGFR < 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、70歳以上では $eGFR < 40 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 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, ある種の抗生物質)、脱水など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、心血管リスク軽減、イベント発生回避を念頭に置いた腎不全治療が重要となる。

#### 4. 予後から考えるCKD

CKDとして一括される病態において、心血管イベントのリスク因子としてのCKDと末期腎不全のリスク因子としてのCKDの差異につき考えてみる。最も大きな違いは、CKDの存在が心血管イベントに対しては確率的影響を及ぼし、末期腎不全出現には確定的影響の様式で関与することである。すなわち、心血管イベントはCKDのどのステージからでもCKDの非存在時よりは高率に発症し、かつCKDステージが進行するにつれてその確率は上昇する。一方、末期腎不全に至る場合、通常腎機能低下は比較的長期間の経過で進行するのであって、心血管



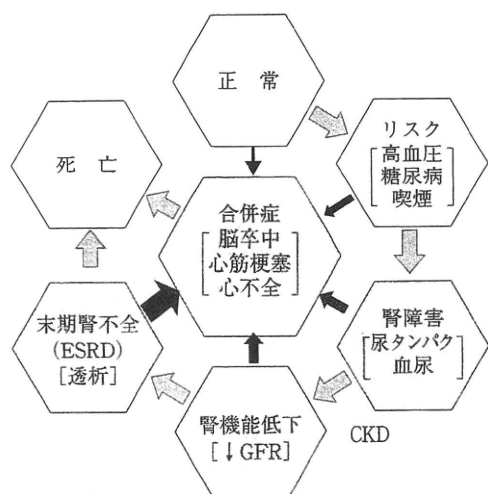


図2 CKDの発症と進行の概念

イベントのような突然の発症様式をとることはない。そしてそのリスクはCKDステージの進行とともに高まっていくと考えられる。この違いを念頭に置きながらCKD診療にあたることは重要と考えられる。図2はCKD診療ガイドに示されたCKD発症・進展の概念図であるが、心血管合併症が中心に据えられておりCKDのいずれのステージからも発症すること、そして末期腎不全はCKDのステージに沿って進行することが理解されやすいものとなっている。

#### a. 心血管イベントのリスク

eGFR<90mL/min/1.73m<sup>2</sup>の対象者27,998人を66カ月観察し、腎死とCVDによる死亡の発症率を追跡調査したKeithらの報告<sup>7)</sup>では、CKDの病期分類2-4期の順に各々、腎死が1.1%、1.3%、19.9%であったのに対して、CVDによる死亡は19.5%、23.3%、45.7%であった。すなわち、多くのCKD患者(特にステージ2-3)では、腎代替療法が必要な末期腎不全に至ることなく死亡していることを意味する。この死亡の原因がほぼCVDと推定されており、本研究からCKD患者をCVDの高リスク群であることを認識することの重要性が実感される(図3)。また既に図1に示したように、腎機能低下と心血管事故、総死亡、入院のリスクの間にはdose-responseが存在することも明らかである。我

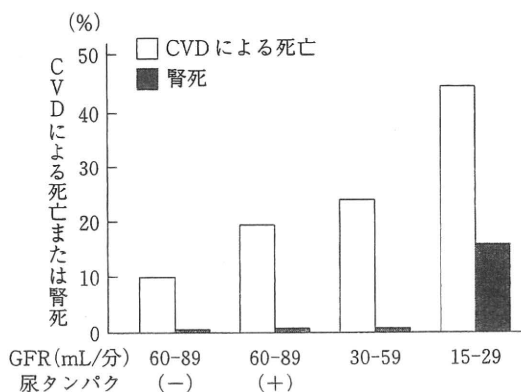


図3 腎機能別にみたCVDによる死亡とESRD(移植を含む)発症率(米国の成績)(文献<sup>7)</sup>より改変)

が国においてもCVDのリスクとしてのCKDに関する報告がなされているが、eGFR<60mL/min/1.73m<sup>2</sup>から心血管イベントリスクが高まることは示されている<sup>8-10)</sup>。しかし、更に細かい腎機能階層別の心血管リスク増加に関する知見は十分とはいえず、これからの課題と考えられる。

また、微量アルブミンの存在は糖尿病患者においてCVDのリスクであることは古くから知られていたが<sup>11)</sup>、一般住民においても微量アルブミンの出現によってCVD発症、冠動脈疾患発症・死亡リスクが有意に高まることが報告された<sup>12,13)</sup>。また、顕性タンパク尿の存在により心血管イベントの発症率が高まることは古くから報告されているところである<sup>14)</sup>。

#### b. 末期腎不全に至るCKDの特徴

CKDという観点から末期腎不全のリスクを考察すると次のようになる。

日本人のGFRの低下速度は平均0.36mL/min/1.73m<sup>2</sup>/年であり、40-69歳で50mL/min/1.73m<sup>2</sup>以下、70-79歳では40mL/min/1.73m<sup>2</sup>以下の腎機能の場合、腎機能低下速度が有意に早まる。その際、タンパク尿(試験紙法で+1以上)の存在でどの年齢層でも腎機能低下速度はおよそ2倍となる<sup>14)</sup>。進行した腎機能の低下(CKDステージ4, 5)は末期腎不全のリスクであり、タンパク尿およびアルブミン尿陽性も末

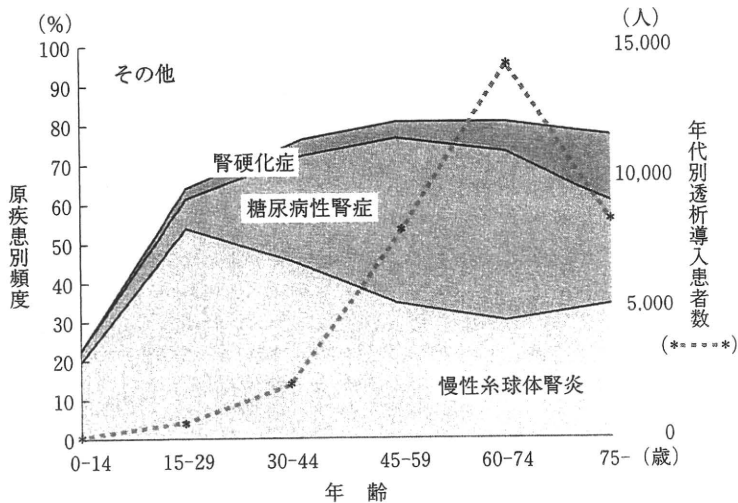


図4 年代別慢性腎不全原疾患の頻度

(日本透析医学会(編):わが国の慢性透析療法の現況  
(2000年12月31日現在)より改変)

期腎不全のリスクである。タンパク尿、アルブミン尿の程度が増すごとにリスクが高くなる。糖尿病では微量アルブミン尿出現は末期腎不全のリスクとなる。また治療による、タンパク尿、アルブミン尿の減少の程度は、腎機能悪化抑制と相関がある。一方、尿潜血(試験紙法)は、男性において末期腎不全のリスクであるが、その関与度はタンパク尿に比べると弱い。また、尿潜血と尿タンパクの両方が陽性の場合、末期腎不全のリスクが高い。

我が国の末期腎不全の原疾患としては、透析導入患者のデータから従来明らかになっているように糖尿病、慢性糸球体腎炎、腎硬化症が3大疾患となっており、これらで約78%を占める。透析導入の年代別に頻度を表したものが図4である。これらのうち前2者は1g/日以上タンパク尿(アルブミン尿)を呈することが多い。タンパク尿の存在は末期腎不全へと至る大きなリスクであり、井関<sup>15)</sup>らによればタンパク尿がある場合の1,000人あたりの末期腎不全発症人数は、86.8人(Ccr<50.2), 13.6人(Ccr: 50.2-63.9), 8.3人(Ccr: 64.0-79.3), 7.9人(Ccr>79.4)であり、タンパク尿がない場合、1.2人(Ccr<50.2), 0.7人(Ccr: 50.2-63.9), 0.04人(Ccr: 64.0-79.3), 0.13人(Ccr>79.4)であり、タンパク尿がある

場合、Ccrの低下は末期腎不全のリスクといえるが、タンパク尿がない場合、軽度腎機能低下患者の末期腎不全のリスクは高くないといえる。この事実は特に腎機能が軽度低下した高齢者の診療にあたって、タンパク尿の有無によってリスクを判断し、専門医への紹介を考慮する際に参考となると考えられる。

#### おわりに

CKDにおける心血管イベントリスクは腎機能低下、尿中アルブミン排泄いずれの観点でも閾値は明らかでなく、軽度の異常を伴う時点からそのリスクの有意な上昇を認める。これに対して末期腎不全へと至るリスクには、閾値の存在が想定され、中等度以上の腎機能低下の存在もしくは顕性タンパク尿の持続によって明白に上昇する。我が国におけるCKDの心血管イベント、および末期腎不全発症リスクの定量的解析はいまだ十分ではなく、特にこれら両者を同時に比較検討した研究はない。今後、腎機能とタンパク尿の両者の心血管イベント、末期腎不全発症に対する寄与度を定量的にとらえ、CKDという観点からの心血管イベントおよび末期腎不全のリスク評価を確立していくことが重要な課題と考えられる。

## ■ 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) Sarnak MJ, et al; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 108(17): 2154-2169, 2003.
- 3) Brosius FC 3rd, 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.
- 4) Go AS, et al: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351(13): 1296-1305, 2004.
- 5) CKD 診療ガイド (日本腎臓学会編), 東京医学社, 2007.
- 6) 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.
- 7) Keith DS, et al: Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 164: 659-663, 2004.
- 8) Ninomiya T, et al: Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Kidney Int* 68: 228-236, 2005.
- 9) Irie F, et al: The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int* 69: 1264-1271, 2006.
- 10) Nakayama M, et al: Kidney dysfunction as a risk factor for first symptomatic stroke events in a general Japanese population—the Ohasama study. *Nephrol Dial Transplant* 22: 1910-1915, 2007.
- 11) Dinneen SF, Gerstein HC: The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 157: 1413-1418, 1997.
- 12) Hillege HL, et al: Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 106: 1777-1782, 2002.
- 13) Klausen K, et al: Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 110: 32-35, 2004.
- 14) Kannel WB, et al: The prognostic significance of proteinuria: the Framingham study. *Am Heart J* 108: 1347-1352, 1984.
- 15) Iseki K, et al: Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. *Am J Kidney Dis* 44(5): 806-814, 2004.

特集：腎移植

## 腎移植後の免疫抑制薬と生活習慣病

守山敏樹

### はじめに

腎移植の進歩に伴って、移植患者の予後はグラフト成着、生存率いずれの面でも大きく改善し、移植後長期にわたる全身管理の重要性が高まり、生活習慣病に対する配慮は欠かすことができないものとなってきた。わが国では、慢性的なドナー不足もあり、グラフトの長期成着に対する必要性は欧米諸国のそれを上回るものがある。海外での報告では、腎移植後の心血管疾患の発症率は健常人の 50 倍にも上るとされ<sup>1)</sup>、移植患者の死因の半数以上は心疾患、脳血管などで占められている(図 1)<sup>2)</sup>。また、わが国でも同様の傾向が認められる。言うまでもなく、これらの動脈硬化性疾患の発症・進展には高血圧、脂質異常症、糖尿病などの生活習慣病が深く関与しており、その適切な管理が予後改善にとって重要である。移植患者が継続的に服用する免疫抑制薬は、これらの生活習慣病発症を促すものが多く注意が必要である。

本稿では、移植後の生活習慣病について、免疫抑制薬の関与を中心に解説する。

### 近年使用される免疫抑制薬とその副作用一覧

表 1 に、維持療法期以降に用いられる免疫抑制薬一覧および、それぞれの薬剤の代表的な副作用を示す<sup>3)</sup>。なお、いずれの免疫抑制薬においても感染症の新規発症・増悪については注意を払う必要がある。また、頻用される免疫抑制薬の組み合わせでしばしば認められる異常について表 2 に示す。ここに見られるように、患者の病態に応じた免疫抑制メニューの選択も考慮することが、生活習慣病への対応にとって重要と考えられる。

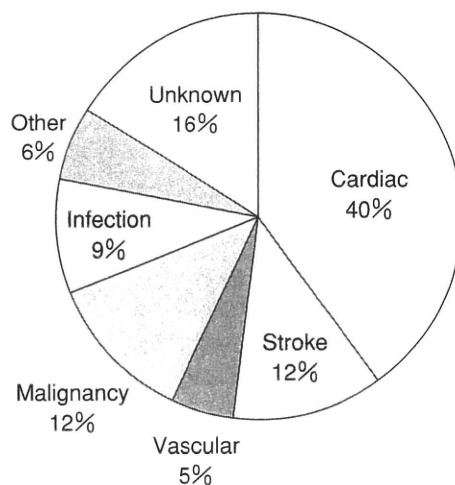


図 1 腎移植患者の死亡原因

1984~1998 年に初回の腎移植が実施された 1,260 例中の死亡例 192 例を対象に分析した。(文献 2 より引用)

### 高血圧

高血圧(140/90 mmHg 以上)の頻度は免疫抑制薬の種類、移植後の年数などにより異なるが、概ね腎移植患者の 50~80%程度に認められる、最も頻度の高い合併症の一つである。また移植後、腎機能が低下するほど血圧の上昇が認められる。腎移植患者での腎機能による CKD のステージごとの血圧は、ステージ 1(GFR>90 mL/min)の平均収縮期血圧 120 mmHg から、腎機能低下に伴ってステージ 2(GFR: 60~90 mL/min)で 131 mmHg, ステージ 3(GFR: 30~59 mL/min)で 133 mmHg, ステージ 4(GFR: 15~29 mL/min)で 139 mmHg と上昇することが示されている<sup>4)</sup>。移植後高血圧の原因は多因子であり、1) ステロイドやカルシニューリン阻害薬(CNI)などの免疫抑制薬の影響、2) 移植腎機能障害(chronic allograft nephropathy など)、3) 腎動脈狭窄(native kidney または移植腎)などがあげられる<sup>2)</sup>。特にシク

表 1 免疫抑制薬による副作用および併発症

一般名	腎毒性	高血圧	高脂血症	糖尿病 (PTDM*)	胃腸障害 (下痢・腹痛など)	その他
シクロスポリン	+++	+++	++	++	+	神経毒性(振戦など)、多毛、歯肉肥厚、リンパ増殖症状など
タクロリムス	+++~++	++	++~+	+++	+	神経毒性(振戦など)、リンパ増殖症状など
ステロイド薬		++	++	+++		大腿骨頭壊死、白内障・緑内障、消化性潰瘍など
アザチオプリン					+	骨髄機能抑制、肝障害、脱毛など
ミゾリピン					+	骨髄機能抑制、肝障害、脱毛など
ミコフェノール 酸モフェチル					+++	骨髄機能抑制など

\*PTDM : post-transplant diabetes mellitus 移植後糖尿病

(文献 3 より引用、一部改変)

表 2 免疫抑制薬の種類と心血管リスクファクター

Combination	高血圧	糖尿病	脂質異常症
アザチオプリン+プレドニン	+	+	+
アザチオプリン+プレドニン+シクロスポリン	+++	++	+++
MMF+プレドニン+シクロスポリン	+++	++	+++
アザチオプリン+プレドニン+タクロリムス	++	+++	++
MMF+プレドニン+タクロリムス	++	++	+
MMF+プレドニン+シロリムス	+	+	+++

MMF : ミコフェノール酸モフェチル, + : least association, +++ : greatest association

ロスポリンの導入後、高血圧の頻度がそれまでの 40~50% から 80%前後へと増加したことから、CNI の影響が大きいと推測される。CNI でもタクロリムスは血圧に対する影響が少ないとされている。その機序としては、CNI によるレニン-アンジオテンシン系亢進、交感神経活性亢進などによる全身血管抵抗増加、また腎局所では輸入細動脈優位の収縮などが関与するものと想定されている。また、シクロスポリンには尿管レベルでの Na 再吸収亢進作用も示唆されており、体液過剰に傾けることで血圧上昇をきたす可能性も考えられる<sup>5)</sup>。

### 脂質異常症

脂質異常症は移植後に高頻度に認められる。維持透析中の脂質異常から移植後の脂質異常ではパターンの変化があることが指摘されている。腎不全患者においてはトリグリセライドの増加、HDL コレステロールの減少が生じる。腎移植患者においては、主に LDL の増加により総コレステロールが増加<sup>6)</sup>、酸化 LDL も増加している<sup>7)</sup>。HDL コレステロールは通常正常が高値であるが、HDL<sub>2</sub>分画中のコレ

ステロール濃度は減少しており、HDL の冠血管保護効果は乏しいとされる<sup>8)</sup>。

脂質異常の成因は多因子であり、食事、免疫抑制薬などの薬剤、糖尿病、蛋白尿などが関与している。多くの腎移植患者は移植術後に透析中の食事制限から解放され体重が増加する。脂質異常症を生じる免疫抑制薬としてステロイドとシクロスポリンが重要である。ステロイドやシクロスポリンなどの免疫抑制薬による高脂血症発生のメカニズムは図 2 のように考えられている<sup>6)</sup>。シクロスポリンは胆汁酸合成経路に重要な役割を果たしている 26-hydroxylase を阻害し、胆汁酸の合成を減らすことにより、コレステロールの腸管への輸送を阻害する。また LDL 受容体と結合し、血清 LDL コレステロール値を増加させる。さらに hepatic lipase 活性を増強し、lipoprotein lipase 活性を減らすことにより VLDL と LDL が上昇する。

ステロイドは体重増加をきたし、インスリン抵抗性を惹起し、肝での VLDL 合成を促進し、コレステロールとトリグリセライドを増加させる。また acetyl-CoA carboxylase と free fatty acid synthetase の活性を高め、VLDL の肝での合成を増加し、LDL 受容体を down regulate する。さらに

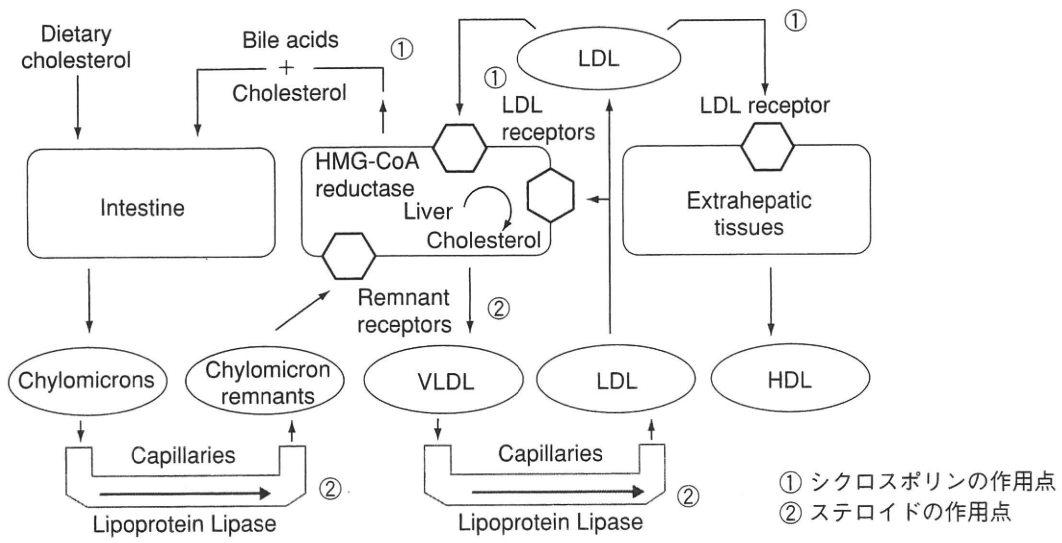


図 2 外因性経路

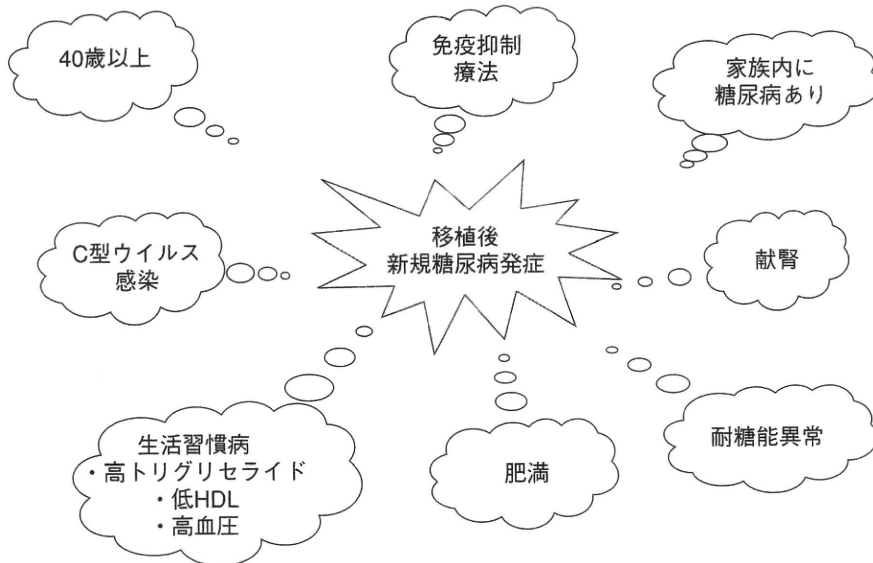


図 3 移植後新規発症糖尿病のリスクファクター

HMG-CoA 還元酵素の活性を増加し lipoprotein lipase を阻害する<sup>9,10)</sup>。この結果、総コレステロール、トリグリセライド、VLDL は増加し、HDL は減少する。移植後免疫抑制でプレドニンの有無の影響を検討した報告では、プレドニン使用群での脂質異常 (LDL > 100 mg/dL) の出現頻度は 50 % で、プレドニン不使用群の 30 % と比較して有意に大きかった<sup>11)</sup>。

また、わが国ではいまだ使用が認められていないが欧米で移植後の免疫抑制に用いられるラパマイシンでも、中性脂肪、総コレステロール値の上昇が知られている<sup>12)</sup>。

### 耐糖能異常・糖尿病

腎移植後発症の糖尿病 (PTDM) は腎移植後の長期管理のなかで、長期成着、長期生存に悪影響を及ぼすものとして注目されている。その発症危険因子は多因子であり (図 3)<sup>13)</sup>、肥満、年齢 (>40 歳)、糖尿病家族歴、耐糖能異常、メタボリックシンドロームなど、非移植患者での 2 型糖尿病危険因子に加えて、移植患者に特有な因子として免疫抑制薬使用があり、また最近、移植前 C 型肝炎の存在が発症と強く関係することが示され注目を集めた。ここでは免疫抑制薬と耐糖能異常・糖尿病の関連につき述べる<sup>13)</sup>。

免疫抑制薬のなかではステロイドの関与が最も大きいと

される。グルココルチコイドの効果は用量依存性とされ、プレドニン 0.01 mg/kg/日の増加によって PTDM のリスクは 5%増加、IGT のリスクは 4%増加するとされている<sup>14)</sup>。また、CNI も移植後の糖尿病発症率増加と関連している。膵臓β細胞への直接毒性が想定されている。シクロスポリンとタクロリムスの比較では、種々の臓器の移植患者での検討で、タクロリムスは耐糖能異常および糖尿病のリスクがシクロスポリンより高いことが示されている<sup>15)</sup>。成人腎移植患者における検討で、糖尿病の発症リスクは移植後 1 年でタクロリムスはシクロスポリンと比較して最大 5 倍高いとされる<sup>13)</sup>。タクロリムスのトラフが高いことがリスクを高めることがわかっている。最近の報告では、この 10 年間のインターバルで PTDM 発症のリスクは半減したが、その主な原因は免疫抑制薬使用量の減少にあるとのことである<sup>16)</sup>。

### 高尿酸血症・痛風

腎移植患者は単腎であり、腎機能も多くの場合 subnormal であり、高尿酸血症の頻度は高いことが知られている。腎移植患者においては腎機能低下以外にも種々の因子が高尿酸血症の発症に関与するが、免疫抑制薬の関与としては、シクロスポリンによる影響が大きいとされる。シクロスポリンによる高尿酸血症発症のメカニズムに関しては多くの研究があり、シクロスポリン投与時に尿酸クリアランスの低下が認められることは概ね一致しているが、さらに詳細な尿細管での尿酸排泄・再吸収過程へのシクロスポリンの影響については一定した見解には至っていない<sup>17)</sup>。タクロリムスの高尿酸血症に対する影響については検討が少ないが、シクロスポリンとの比較で差を認めないとの報告もみられる<sup>18)</sup>。また、プリン代謝拮抗薬の一種ミゾリピンはわが国で開発され、その使用もわが国に限られているが、腎移植においても用いられる。高尿酸血症をきたすことが知られており<sup>19)</sup>、移植患者での使用時に高尿酸血症をみたらミゾリピンの関与も考慮する。

関連事項として注意点を述べると、プリン代謝拮抗薬であるアザチオプリンはその代謝酵素がキサンチンオキシダーゼであり、高尿酸血症治療薬のアロプリノールにより阻害を受けるため、薬物相互作用がみられ、アロプリノール投与により血中濃度上昇が生じて副作用が出やすくなる。よって、アザチオプリン投与中の移植患者における高尿酸血症治療ではアロプリノールの使用は禁忌である。

### おわりに

腎移植後の全身管理において、生活習慣病に対する留意点につき、免疫抑制薬の関与を中心に解説した。治療法については誌面の制約から触れていない。

### 文 献

- Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006 ; 82 : 603-611.
- Kavanagh D, Morris ST, Northridge DB, Rodger RS, Jardine AG. Electrocardiogram and outcome following renal transplantation. *Nephron* 1999 ; 81 : 109-110.
- Kuypers DR, Vanrenterghem YC. Tailoring immunosuppressive therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17 : 2051-2054.
- Karthikeyan V, Karpinski J, Nair RC, Knoll G. The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2004 ; 4 : 262-269.
- De Nicola L, Libetta C, Memoli B, Bellizzi V, Colucci G, Imperatore P, Taccone W, Oriente L, Sepe V, Conte G. Acute renal and immunological effects of low-dose cyclosporin in humans. *Nephrol Dial Transplant* 1995 ; 10 : 1739-1744.
- Kobashigawa JA, Kasiske BL. Hyperlipidemia in solid organ transplantation. *Transplantation* 1997 ; 63 : 331-338.
- Ghanem H, van den Dorpel MA, Weimar W, Man in 't Veld AJ, El-Kannishy MH, et al. Increased low density lipoprotein oxidation in stable kidney transplant recipients. *Kidney Int* 1996 ; 49 : 488-493.
- Ettlinger WH, Bender WL, Goldberg AP, Hazzard WR. Lipoprotein lipid abnormalities in healthy renal transplant recipients : persistence of low HDL<sub>2</sub> cholesterol. *Nephron* 1987 ; 47 : 17-21.
- Chan MK, Varghese Z, Moorhead JF. Lipid abnormalities in uremia, dialysis and transplantation. *Kidney Int* 1981 ; 19 : 625-637.
- Becker DM, Chamberlain B, Swank R, Hegewald MG, Girardet R, et al. Relationship between corticosteroid exposure and plasma lipid levels in heart transplant recipients. *Am J Med* 1988 ; 85 : 632-638.
- Gallon LG, Winoto J, Leventhal JR, Parker MA, Kaufman DB. Effect of prednisone versus no prednisone as part of maintenance immunosuppression on long-term renal transplant function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 1029-1038.
- Kasiske BL, de Mattos A, Flechner SM, Gallon L, Meier-Kriesche HU, Weir MR, Wilkinson A. Mammalian target of rapamycin inhibitor dyslipidemia in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2008 ; 8 : 1384-1392.
- Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D, Kasiske BL, Kiberd B, Krentz A, Legendre C, Marchetti P, Markell M, van der Woude FJ, Wheeler DC ; International Expert Panel. New-onset diabetes after transplantation : 2003 International consensus guidelines. *Proceedings*

- of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 2003 ; 75 (Suppl 10) : SS3-24.
14. Hjelmsaeth J, Hartmann A, Kofstad J, Stenstrøm J, Leivestad T, Egeland T, Fauchald P. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation* 1997 ; 64 : 979-983.
  15. van Hooff JP, Christiaans MH, van Duijnhoven EM. Tacrolimus and posttransplant diabetes mellitus in renal transplantation. *Transplantation* 2005 15 ; 79 : 1465-1469.
  16. Valderhaug TG, Hjelmsaeth J, Rollag H, Leivestad T, Røislien J, Jenssen T, Hartmann A. Reduced incidence of new-onset posttransplantation diabetes mellitus during the last decade. *Transplantation* 2007 ; 84 : 1125-1130.
  17. Clive DM. Renal transplant-associated hyperuricemia and gout. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 974-979.
  18. Kanbay M, Akcay A, Huddam B, Usluogullari CA, Arat Z, Ozdemir FN, Haberal M. Influence of cyclosporine and tacrolimus on serum uric acid levels in stable kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2005 ; 37 : 3119-3120.
  19. Ishikawa I, Maekawa S, Saito T, Horiguchi T, Shinoda A, Ishii H. Mizoribine-induced hyperuricemia. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1986 ; 28 : 1353-1357.



## 健康を脅かす慢性腎臓病 (CKD)



医療と技術

守山敏樹\*

Chronic kidney disease (CKD) as a newly recognized threat to health

Key Words : eGFR, proteinuria, cardio vasucular disease, end-stage renal failure

### 慢性腎臓病 (CKD) とはなにか

腎臓病の多くは慢性の経過をとり、その疾患スペクトラムは多岐にわたる。その分類には病変の主座によるもの(糸球体、尿細管、間質、血管)、また原発性と二次性があり、さらに腎生検によって得られる腎病理診断がここに盛り込まれることになる。このことは、腎臓病が非専門医にとってはなじみにくいものとなっている原因のひとつである。一方、従来腎機能低下が進行すると、原疾患に関わらず慢性腎不全として病態を把握し、治療/管理にあたってきた。CKD (Chronic Kidney Disease: 慢性腎臓病) という概念は、慢性に経過する腎臓病全体を、腎機能低下がない、もしくは軽度の段階から腎障害の存在(主に蛋白尿で検出される)および糸球体濾過量によって分類し、そこには従来腎臓病学が構築してきた精緻な疾病の体系を一切持ち込まないで、比較的軽度から末期腎不全にいたるすべての腎臓病を把握し、治療・対策を考えていこうというものである。

CKD 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、③

CKD 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を、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



\*Toshiaki MORIYAMA

1957年12月生  
大阪大学医学部医学科(1983年)  
現在、大阪大学保健センター センター  
長/教授 医学博士 内科学、腎臓学、  
労働安全衛生  
TEL: 06-6850-6011  
FAX: 06-6850-6040  
E-mail:  
moriyama@wellness.hss.osaka-u.ac.jp

つあり、CKD 対策の一層の展開が期待される。

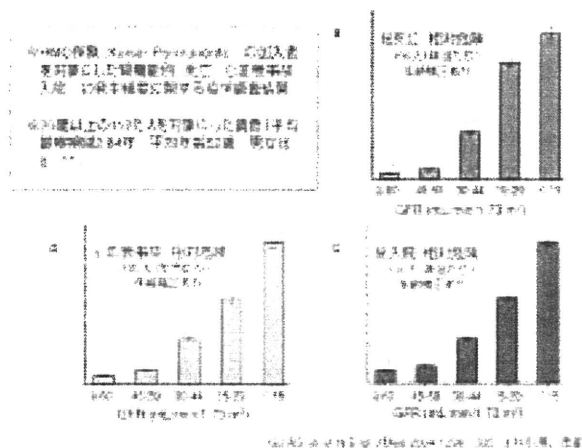


図1 腎機能 (GFR) 別の死亡, 心血管事故および入院の相対危険

### 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 Disease: 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 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

表 1 K/DOQI-KDIGO ガイドラインによる慢性腎臓病 (CKD) の定義と病期 (ステージ) 分類

病期	定義	GFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )
1	腎臓は正常だが、蛋白尿は正常以上	≥ 90
2	軽度低下	60 - 89
3	中度低下	30 - 59
4	高度低下	15 - 29
5	腎不全	< 15

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ときにはそのまま適応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合には D をつけることとしている。

### 日本における CKD の頻度

わが国における CKD の頻度について、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が調査を行った。全国 8 カ所の 20 歳以上の健診データをもとに、日本人の年齢、性別人口構成比で補正して推計したところ、CKD3-5 は成人人口の約 10.6%、1098 万人、また CKD1-2 (腎機能低下なく、蛋白尿陽性) は 2.3%、232 万人となった。これらの CKD 患者は末期腎不全 (維持透析患者) の予備群として、CKD 患者全体を氷山にたとえると、透析患者が氷山の一角であり、それ以外の CKD 患者は氷山の海面下部分を形成するものとして存在する (図 2)。



図2 日本のCKD患者数

### CKD の功績と課題

慢性腎臓病、Chronic Kidney Disease (CKD) の概念の普及は日本の医療の質を高めることに寄与することが期待される。すなわち、CKD が広くかか

りつけ医、腎臓以外の専門領域の医師に認知され、その早期からCKDを意識した診療、特にCVDのリスク因子としてこれに介入することが普及することにより従来からの生活習慣病診療に新たな視点を加え、人々の生命予後改善へと資することが期待される。一方、留意すべき点としてCKDという診断名によってかかりつけ医はもとより腎専門医ですら『思考停止』を来す懸念を挙げたい。CKDという診断は病態へのアプローチの入り口として認識されるものであって、その病因、病態へと思考を進めることこそ、CKDの真に目指すところであると言える。CKDの概念では背景因子、原疾患が考慮されておらず、腎機能と尿蛋白のみでステージ分類されており、その対処法、予後まで踏み込んで議論することには限界があることをはっきりと認識すべきかと思われる。

### 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ヤッフエ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、ヤッフエ法をもとにしたものが多い<sup>8)</sup>。ヤッフエ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、ヤッフエ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簡易式が発表された<sup>9)</sup>。日本腎臓学会でも①ヤッフエ法対応の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>。

しかし、MDRD式にはGFR>60ml/min/1.73m<sup>2</sup>の患者では、特に若年者において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、それをもとに新たなGFR推算式が決定された<sup>12)</sup>。

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

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ニンクリアランス(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。

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。

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、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、保健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<sup>6)</sup> (図3)

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。血蛋白尿例で尿蛋白の量にかかわらず、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。

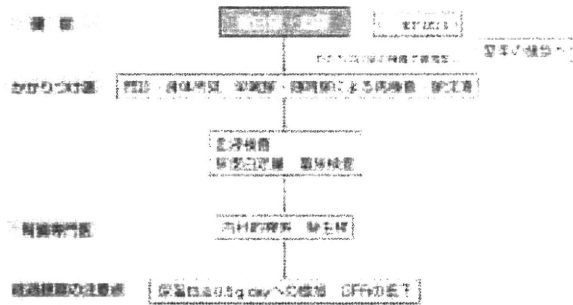


図3 尿所見の評価法 (蛋白尿・血尿)

(2) 血尿単独例<sup>6)</sup> (図4)

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来すことがまれなため、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を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。

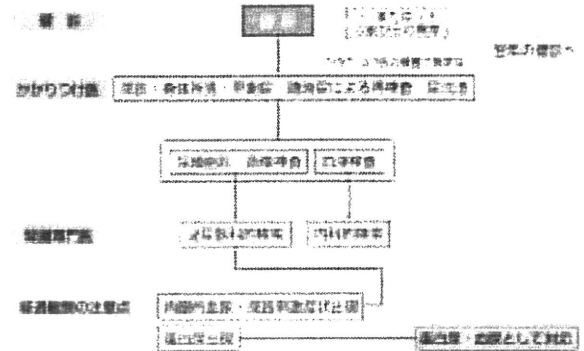


図4 尿所見の評価法 (血尿)

CKD診断とリスク因子の評価

日常診療におけるCKDの最大の利点はスクリーニングのツールとして心血管事故および末期腎不全のリスクを早期に認識することにある。については、CKDという切り口に対するリスク評価を心がけることが肝要である。CKDガイドにおいて、CKD発症・進行のリスクファクターを提示されている<sup>6)</sup>。ここでは治療・介入可能なリスクと介入不可能なリスクに分けて示す (表2)。

表2 CKDの発症/進行のリスクファクター

治療の可能性	リスクファクター
可能	<ul style="list-style-type: none"> <li>・高血圧</li> <li>・糖尿病、メタボリックシンドローム、肥満</li> <li>・脂質異常症</li> <li>・喫煙</li> <li>・代謝性因子(アンダーリス、高リン血症、貧血)</li> <li>・高蛋白摂取・高食塩摂取</li> <li>・腎毒性の薬剤(特にNSAIDs)、V7/リネ</li> <li>・膠原病</li> <li>・尿路結石、尿路感染症</li> </ul>
不可能	<ul style="list-style-type: none"> <li>・CKDの家族歴</li> <li>・CVD(心血管疾患)の合併</li> <li>・高齢、男性</li> <li>・片腎</li> <li>・低出生時体重</li> </ul>

茨城県での健康診断受診者10年間の追跡結果解析によれば<sup>13)</sup>、検診受診者で10年間の経過観察中にCKDステージ1~2(尿蛋白陽性)となるリスクファクターは、年齢、血尿、高血圧、耐糖能異常、糖尿病、脂質代謝異常、肥満、喫煙であった。この結果から、CKDハイリスク群では、禁煙を