



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 $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 、70歳以上では $\text{eGFR} < 40 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 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、心血管リスク軽減、イベント発生回避を念頭においた腎不全治療が重要となる。

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5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

$\text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ の対象者27,998名を66か月観察し、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>14)</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、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

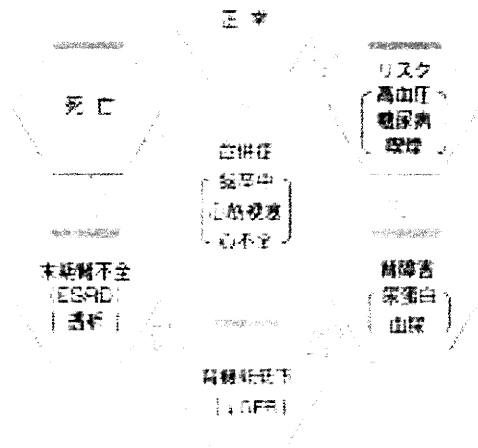


図5 CKDの発症と進行の概念

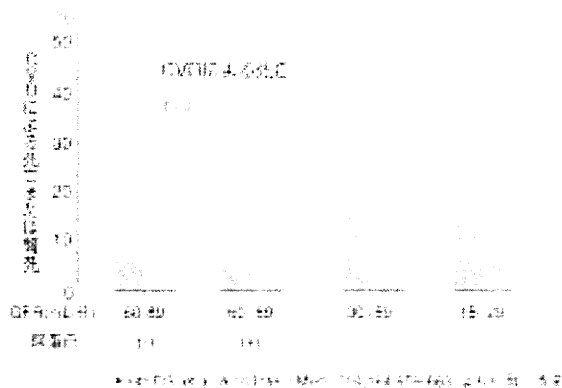


図6 腎機能別にみたCVDによる死亡とESRD（移植を含む）発症率（米国の成績）

とを認識することの重要性が実感される（図6）。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相関関係が存在することも明らかである。わが国においてもCVDのリスクとしてのCKDに関する報告がなされているが、 $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 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>15)16)17)</sup>。しかし、さら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言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>18)</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>19)20)</sup>。また、顕性蛋白尿の存在により心血管イベントの発症率が高まるとは古くから報告されているところである<sup>21)</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以下のごとくとなる。

日本人の GFR の低下速度は平均 0.36 ml/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 40 ml/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、蛋白尿（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およそ 2 倍となる<sup>22)</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、蛋白尿およびアルブミン尿陽性は末期腎不全のリスクである。蛋白尿、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、蛋白尿、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、その関与度は蛋白尿に比べると弱い。また、尿潜血と尿蛋白の両方が陽性の場合、末期腎不全のリスクが高い。

わが国の末期腎不全の原疾患としては、透析導入疾患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、腎硬化症が三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 7 である。これらのうち前 2 者は 1g/日以上以上の蛋白尿（アルブミン尿）を呈することが多い。蛋白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>23)</sup>らによれば蛋白尿がある場合の 1000 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、蛋白尿がない場合、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、蛋白尿がある場合、Ccr の低下は末期腎不全のリスクといえるが、蛋白尿がない場合、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言える。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、蛋白尿の有無によってリ

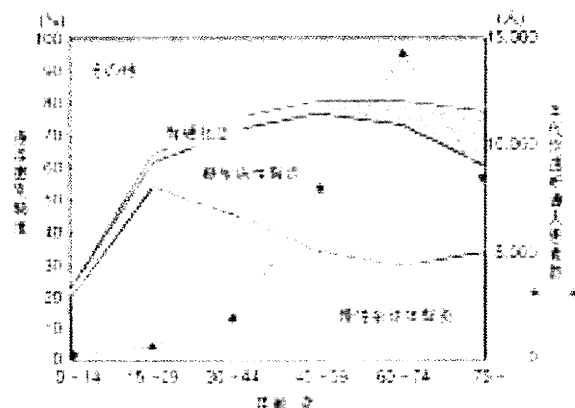


図7 年代別慢性腎不全原疾患の頻度

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蛋白尿の持続によって明白に上昇する。わが国における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未だ十分ではなく、特にこれら両者を同時に比較検討した研究はない。今後、腎機能と蛋白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事故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。図8に日本腎臓学会が提唱する社会全体としてのCKD対策のあり方を提示する。このようなアプローチによってわが国が健康長寿を享受できる成熟社会へと発展することを期待したい。

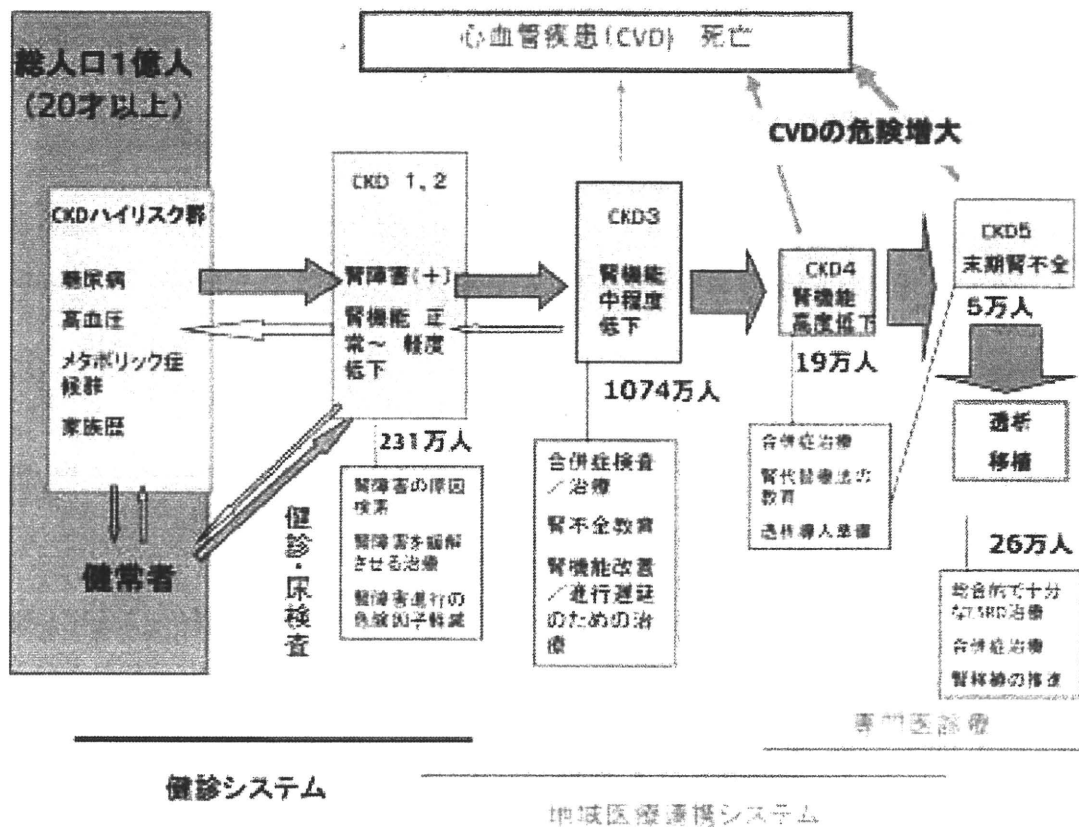


図8

## 文献

1. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002 39:1-266
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 2005, 67:2089-2100
3. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW; 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. 2003 Oct 28;108(17):2154-69.
4. Brosius FC 3rd, Hostetter TH, Kelepouris E, Mitsnefes MM, Moe SM, Moore MA, Pennathur S, Smith GL, Wilson PW; 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 collabora-



- tion with the National Kidney Foundation. *Circulation*. 2006 Sep 5;114(10):1083-7.
5. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23;351(13):1296-305.
6. CKD診療ガイド：日本腎臓学会編，東京医学社，2007
7. Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2007 72:247-259
8. Levey A, Bosch J, Lewis J, Green T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med*. 130:461-470, 1999
9. Levey A, Coresh J, Greene T, Lesley A, Zhang Y, Hendriksen S, Kuse J, Van Lente F: Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 145:247-254, 2006
10. Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Hirakata H, Watanabe T, Moriyama, Ando Y, Inaguma D, Narita I, Iso H, Wakai K, Yasuda Y, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Matsuo S: Estimation of glomerular filtration rate by the MDRD equation modified for Japanese patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 11:41-50, 2007
11. Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A, Matsuo S: Modification of the Modified Diet Renal Disease (MDRD) Study equation for Japan. *Am J Kidney Dis* 50, 2007
12. Matsuo S, Imai E, Horio Y, Yosuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A 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
13. Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, Takahashi H, Ohba S, Shiigai T, Narita M, Koyama A. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int*. 71:159-66, 2007.
14. 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* 164:659-63, 2004
15. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y, Doi Y, Okubo K, Wakugawa Y, Hata J, Oishi Y, Shikata K, Yonemoto K, Hirakata H, Iida M Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Kidney Int* 68:228-36, 2005
16. Irie F, Iso H, Sairenchi T, Fukasawa N, Yamagishi K, Ikehara S, Kanashiki M, Saito Y, Ota H, Nose T. The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int* 69:1264-71, 2006
17. Nakayama M, Metoki H, Terawaki H, Ohkubo T, Kikuya M, Sato T, Nakayama K, Asayama K, Inoue R, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Ito S, Imai Y. Kidney dysfunction as a risk factor for first symptomatic stroke events in a general Japanese population—the Ohasama study. *Nephrol Dial Transplant* 22:1910-5, 2007
18. 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* 157:1413-8, 1997
19. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Jansen WM, Grobbee DE, de Jong PE. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 106:1777-82, 2002
20. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen

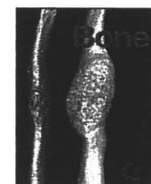
- B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, Appleyard M, Jensen JS. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 110:32-5, 2004
21. Kannel WB, Stampfer MJ, Castelli WP, Verter J. The prognostic significance of proteinuria: the Framingham study. *Am Heart J* 108:1347-52, 1984
22. Imai E, Horio M, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res.* 2008 Mar;31(3):433-41.
23. Iseki K, Kinjo K, Iseki C, Takishita S. Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. *Am J Kidney Dis.* ;44(5):806-14, 2004





Contents lists available at ScienceDirect

Bone

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/bone](http://www.elsevier.com/locate/bone)

## Serum 25-hydroxyvitamin D as an independent determinant of 1-84 PTH and bone mineral density in non-diabetic predialysis CKD patients

Kodo Tomida<sup>a</sup>, Takayuki Hamano<sup>a,\*</sup>, Satoshi Mikami<sup>a</sup>, Naohiko Fujii<sup>b</sup>, Noriyuki Okada<sup>c</sup>, Isao Matsui<sup>a</sup>, Yasuyuki Nagasawa<sup>a</sup>, Toshiki Moriyama<sup>a</sup>, Takahito Ito<sup>a</sup>, Enyu Imai<sup>a</sup>, Yoshitaka Isaka<sup>a</sup>, Hiromi Rakugi<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Geriatric Medicine and Nephrology, Osaka University Graduate School of Medicine, Box B6, 2-2 Yamada-oka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

<sup>b</sup> Department of Nephrology, Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital, Nishinomiya, Japan

<sup>c</sup> Osaka General Medical Center, Department of Nephrology, Osaka, Japan

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 2 July 2008

Revised 15 November 2008

Accepted 20 November 2008

Available online xxxx

Edited by: T. Matsumoto

#### Keywords:

Bone mineral density

Chronic kidney disease–mineral and bone disorder

Fibroblast growth factor-23

25-hydroxyvitamin D

Parathyroid hormone (1-84)

### ABSTRACT

The role of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] and fibroblast growth factor-23 (FGF-23) in chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD) remains elusive in predialysis CKD patients. From the fact that FGF-23 suppresses bone mineralization *in vitro* and that 1 $\alpha$ -hydroxylase is present in parathyroid cells and osteoblasts, they may be associated with bone mass or serum parathyroid hormone (PTH) level. In this cross-sectional observational study, we investigated the potential associations of 25(OH)D or FGF-23 with 1-84 PTH and bone mineral density (BMD) in the femoral neck (FN) and lumbar spine (LS) of 325 non-diabetic patients. All patients had stages 3–5 CKD and had never been treated with bisphosphonate, estrogen, or vitamin D. We measured bone-specific alkaline phosphatase (bone ALP), intact FGF-23 and 1-84 PTH in a third generation assay, and performed a multiple regression analysis for 1-84 PTH and BMD Z-score. In our cohort, 80.1% had 25(OH)D levels less than 30 ng/mL, and 4.1% had levels less than 15 ng/mL. A univariate analysis indicated a negative association for 25(OH)D with 1-84 PTH and bone ALP. A multivariate analysis showed that the significant determinants for 1-84 PTH were 25(OH)D, estimated glomerular filtration rate (eGFR), corrected calcium, serum calcitriol and phosphate. Intriguingly, the three former parameters had negative associations with 1-84 PTH while calcitriol had a positive association. While further adjustment of FGF-23 extinguished the positive association of phosphate and 1-84 PTH, there was absolutely no increase in the  $R^2$ . With regard to the BMD Z-score, 25(OH)D and the body mass index were the significant common independent positive determinants for both FN and LS, whereas bone ALP was the negative determinant even though there was no correlation noted for 1-84 PTH, calcitriol, or FGF-23 with BMD. In addition, eGFR positively contributed to the Z-score only in FN. Therefore, despite a positive correlation between 25(OH)D and calcitriol, their contribution to the CKD-MBD appears to be different. Since the significant associations for 25(OH)D with 1-84 PTH and BMD were independent of serum calcitriol and bone ALP, this might imply that 25(OH)D has a direct effect on the parathyroid gland and bone.

© 2008 Elsevier Inc. All rights reserved.

### Introduction

It is generally accepted that low serum levels of calcium and calcitriol combined with high phosphate levels contribute to the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism (II HPT) in chronic kidney disease (CKD) patients [1–4]. However, even after adjusting for the many confounding factors, a clear correlation between 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] with predialysis II HPT and bone mineral density (BMD) has yet to be demonstrated.

For a long time, 25(OH)D was believed to be just a precursor of calcitriol that had no inherent biological activity, and thus, was simply used as an indicator of the nutritional state. However, recent studies have demonstrated that parathyroid cells and osteoblasts contain 1 $\alpha$ -

hydroxylase [5] and megalin, which is the main endocytic receptor in the proximal tubules for the re-uptake of proteins, including the vitamin D-binding protein (DBP)/25(OH)D complex [6]. These data suggest a possible clinical relevance of 25(OH)D in bone metabolism and in parathyroid function.

An insufficiency of 25(OH)D is a common condition seen in both the general population and in CKD patients [7,8]. In order to manage II HPT in predialysis CKD patients, the Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) guidelines have recommended ergocalciferol administration to stages 3 or 4 CKD patients if they have intact parathyroid hormone (PTH) levels greater than the target range and 25(OH)D levels less than 30 ng/mL (75 nmol/L) [9]. In fact, serum 25(OH)D has been shown to be inversely correlated with PTH in individuals with or without CKD [10–13], as well as in renal transplantation patients [14]. However, PTH levels in these studies were measured using a second-generation (intact PTH) assay that also

\* Corresponding author. Fax: +81 6 6879 3857.

E-mail address: [hamatea@medone.med.osaka-u.ac.jp](mailto:hamatea@medone.med.osaka-u.ac.jp) (T. Hamano).

detects 7-84 PTH as well as the bioactive 1-84 PTH. Kazama et al. [15] reported that the ratio of 1-84 PTH to intact PTH changes remarkably as the renal function declines. In addition, vitamin D status itself has also been shown to affect this ratio [16]. Therefore, in cases of renal failure, it is unclear if the vitamin D status actually contributes to the serum 1-84 PTH level (not the intact PTH level).

When studying the contribution of 25(OH)D to 1-84 PTH, one of the important confounders is the novel phosphaturic hormone, fibroblast growth factor 23 (FGF-23). FGF-23 affects vitamin D metabolism through the inhibition of  $1\alpha$ -hydroxylase [17]. This hormone is also upregulated under the conditions of excessive PTH [18]. Bone cells express fibroblast growth receptor 1, suggesting that FGF-23 could alter bone mineralization through a direct effect on the skeleton. A recent study has shown that overexpression of FGF-23 suppresses osteoblast differentiation and matrix mineralization *in vitro* [19]. Therefore, the potential exists for this hormone to affect the BMD in predialysis CKD patients.

In the present study, after adjusting for confounders including FGF-23, we attempted to determine the difference between serum 25(OH)D and calcitriol with regard to the contribution to CKD-mineral and bone disorders (CKD-MBD). To achieve this, we examined which laboratory data were associated with BMD and serum 1-84 PTH (not intact PTH) in a group of non-diabetic predialysis patients.

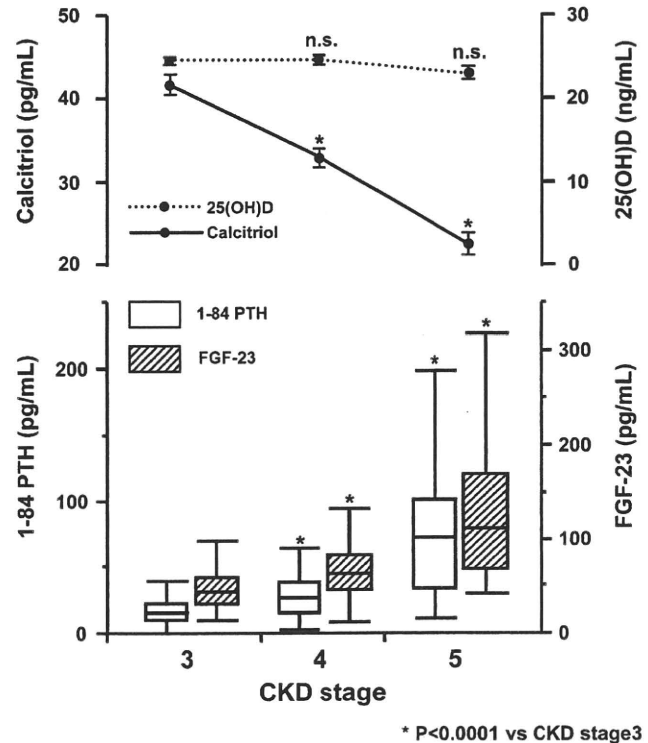
## Patients and methods

### Study design and subjects

In this cross-sectional observational study, we enrolled 325 predialysis patients who were 18 years or older and who had stages 3–5 CKD (210 men and 115 women). Patients were excluded if they had a history of treatment with glucocorticoids, calcium, vitamin D analogues, ergocalciferol, cholecalciferol, bisphosphonates, sodium bicarbonate, estrogens, or selective estrogen receptor modulators. Patients with primary hyperparathyroidism or liver cirrhosis were also excluded. Because diabetes mellitus affects bone turnover [20] due to impaired osteoblast function [21], we studied non-diabetic predialysis patients with stages 3 to 5 CKD.

### Laboratory measurements

Blood samples were drawn from ambulatory patients at the outpatient clinic of Osaka University Hospital and Osaka General Medical Center. We centrifuged the blood at room temperature at 3000 rpm for 5 min, with the serum then stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until analysis. Blood chemistry [serum creatinine, albumin (Alb), calcium (Ca), and phosphate] was measured using standard automated techniques. Full length 1-84 PTH was measured using a third-generation assay (whole PTH, Scantibodies, Santee, CA, USA). The biologically active form of FGF-23 was measured using a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay system (Kainos Laboratories, Inc., Tokyo, Japan). Bone-specific alkaline phosphatase (bone ALP) was assayed by using the Osteolinks-Bone ALP high-sensitivity diagnostic enzyme immunoassay (EIA) kit (Sumitomo Pharmaceuticals, Co.,



**Fig. 1.** Changes of phosphaturic hormones, calcitriol and vitamin D status across CKD stages. Calcitriol and 25(OH)D are shown as the mean ( $\pm$ SEM). The boxes for 1-84 PTH and FGF-23 represent the interquartile range, with the upper and lower edges representing the 75th and 25th percentiles, respectively. The central horizontal lines represent the median levels. The vertical lines above and below the boxes represent the range of outliers up to 1.5 times the interquartile range. \* $P<0.05$  vs. CKD stage 3.

Osaka, Japan). The levels of serum calcitriol and 25-hydroxyvitamin D were measured by using a  $1,25$ -hydroxyvitamin D RIA kit 'TFB' (Immunodiagnostic Systems Ltd., Boldon, UK) and a  $^{125}\text{I}$  RIA kit (DiaSorin Inc., Stillwater, MN, USA), respectively. The serum Ca level was corrected for Alb by the formula ( $\text{S-Ca}$ ; serum corrected  $\text{Ca} = \text{Ca} + \text{B} (4 - \text{Alb})$ , if  $\text{Alb} < 4.0 \text{ g/dL}$ ) [22]. We measured the BMD of the second to fourth lumbar vertebrae (L2–4) in addition to the femoral neck with a dual-energy X-ray absorptiometer (Discovery A, Hologic Inc., Bedford, MA, USA) in the posterior-anterior projection. Values were expressed by the age- and sex-adjusted Z-score.

### Statistical analysis

Data are reported as the mean  $\pm$  SD or the median and range. The estimated GFR (eGFR) was calculated by the MDRD formula optimized for Japanese patients [ $(0.741 \times 175 \times \text{Cr}^{-1.154} \times \text{Age}^{-0.203} \times 0.742$  (if female))] [23]. Patients were categorized and placed into three groups according to their eGFR (CKD stage 3: eGFR 30 to 60 mL/min/ $1.73 \text{ m}^2$ ; CKD stage 4: eGFR 15 to 30 mL/min/ $1.73 \text{ m}^2$ ; or CKD stage 5: eGFR less than 15 mL/min/ $1.73 \text{ m}^2$ ). We investigated the independent determinants of 1-84 PTH and the age- and sex-adjusted BMD Z-score by using a multiple linear regression analysis. Variables that were significantly affected in the bivariate analysis ( $P<0.2$ ) were included in a forward and backward stepwise multiple regression analysis. To take into account the contribution of the seasons with regard to the vitamin D status, we converted the seasons to dummy variables in the multiple regression analyses for 1-84 PTH and bone ALP. Because their distributions were skewed, bone ALP, 1-84 PTH and FGF-23 were log transformed before the regression analysis. Statistical tests were two-sided, and  $P$ -values less than 0.05 were considered statistically significant. All analyses were

**Table 1**  
The characteristics of enrolled patients

CKD stage	3	4	5	<i>P</i>
Numbers of the patients (Female)	143 (52)	133 (47)	49 (16)	n.s.
Age (years)	62.4 $\pm$ 13.8	63.0 $\pm$ 14.5	61.6 $\pm$ 14.8	n.s.
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	24.0 $\pm$ 3.3	22.4 $\pm$ 3.1	22.5 $\pm$ 4.0	0.0118
Corrected Ca (mg/dL)	9.39 $\pm$ 0.49	9.30 $\pm$ 0.40	9.00 $\pm$ 0.61	<.0001
Phosphate (mg/dL)	3.26 $\pm$ 0.50	3.47 $\pm$ 0.59	4.10 $\pm$ 0.75	<.0001

CKD, chronic kidney disease; BMI, body mass index.

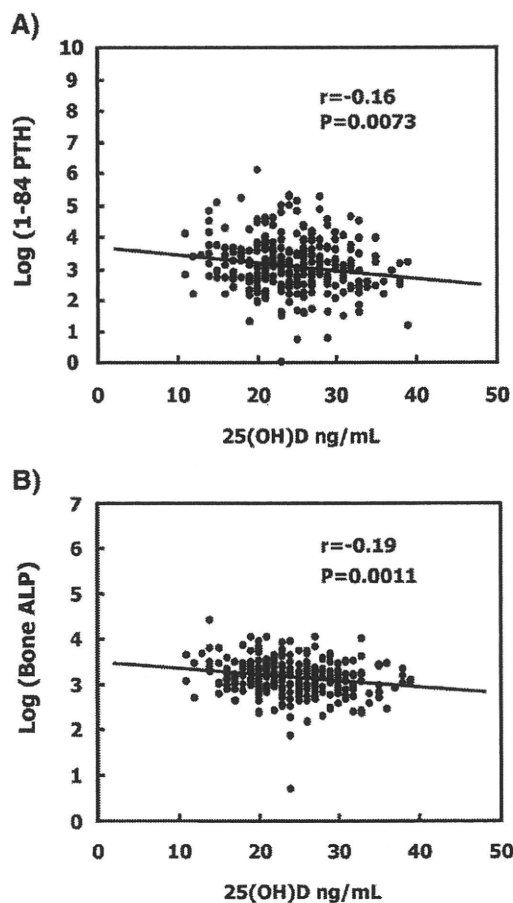
performed with JMP ver. 7.0.1J for Windows (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

## Results

The characteristics of the study population are summarized in Table 1. In accordance with the K/DOQI guideline recommendations, we found that 234 out of 291 patients (80.1%) had 25(OH)D levels less than 30 ng/mL (vitamin D insufficient), while 12 patients (4.1%) had levels less than 15 ng/mL (vitamin D deficient). However, if we used a cut-off value of 20 ng/mL to indicate a vitamin D deficiency [13], then 54 patients (16.6%) were considered to be vitamin D deficient. Serum 25(OH)D levels did not differ across the CKD stages. The variations of 25(OH)D, calcitriol, FGF-23 and 1-84 PTH across the CKD stages are illustrated in Fig. 1. There was a significantly positive association between the serum calcitriol levels and the serum 25(OH)D levels in CKD stage 3 ( $r=0.14$ ,  $P=0.045$ ) and stage 4 ( $r=0.39$ ,  $P=0.0008$ ) patients. No significance was noted for the CKD stage 5 patients.

### Determinants of 1-84 PTH

In a univariate analysis, serum 25(OH)D had a significant negative association not only with 1-84 PTH but also with the bone formation marker, bone ALP (Fig. 2). S-Ca, phosphate, calcitriol, eGFR and FGF-23 were also significantly associated with 1-84 PTH. By using these parameters along with age and gender as independent variables, we constructed two models and performed a multiple regression analysis



**Fig. 2.** Relationships between 25(OH)D and (A) Log(1-84 PTH), and (B) Log(Bone ALP). Serum 25-hydroxyvitamin D was negatively associated with not only with 1-84 PTH, but also with the bone turnover marker bone ALP.

**Table 2**

Multiple regression analysis for log (1-84 PTH)

	Model 1:FGF-23 (-)			Model 2:FGF-23 (+)		
	$\beta$	S.E.	P value	$\beta$	S.E.	P value
25(OH)D	-0.0250	0.0073	0.0008	-0.0258	0.0077	0.0010
Calcitriol	0.0107	0.0033	0.0012	0.0119	0.0034	0.0005
Corrected Ca	-0.2985	0.0837	0.0004	-0.2999	0.0860	0.0006
eGFR	-0.0496	0.0048	<.0001	-0.0442	0.0054	<.0001
Phosphate	0.1421	0.0692	0.0408	0.0522	0.0782	0.50 (n.s.)
Log (FGF-23)				0.2233	0.0905	0.0143
			$R^2=0.45^*$			$R^2=0.46^*$

SE, Standard error; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; eGFR, estimated glomerular filtration rate.; FGF-23, fibroblast growth factor-23.

\* Corrected  $R^2$  for degree of freedom.

for 1-84 PTH in order to investigate the factors promoting II HPT. FGF-23 was excluded in model 1 and included in model 2. In both models, 25(OH)D, corrected Ca, and eGFR were negatively associated with 1-84 PTH. Intriguingly, calcitriol was found to be positively associated with 1-84 PTH. As for phosphate, the positive association seen in model 1 disappeared in model 2, in which FGF-23, instead of phosphate, showed positive association with 1-84 PTH (Table 2). Moreover, when we made adjustments for the seasons, there were no changes noted in the results.

Multiple regression analysis showed that only 1-84 PTH was a determinant of bone ALP in males, whereas in females, in addition to 1-84 PTH, younger age and post-menopausal status were also associated with a higher bone ALP (Table 3). The ratio for the bone ALP to 1-84 PTH (bone ALP/1-84 PTH) was demonstrated to be positively associated with eGFR [Log (bone ALP/1-84 PTH) =  $0.03 \times \text{eGFR} - 0.93$ ,  $R^2=0.29$ ,  $P<0.0001$ ], which suggests there is a low skeletal sensitivity to PTH in advanced renal failure.

### Determinants of age- and sex-adjusted BMD Z-scores in the femoral neck and lumbar spine

The associations between the CKD stages and the age- and sex-adjusted Z-scores of BMD are shown in Fig. 3A. A significant trend towards decreased Z-scores with the higher CKD stages was observed for the femoral neck (FN) but not for the lumbar spine (LS). We investigated the association of the Z-scores with the number of achieved K/DOQI guideline target ranges for S-Ca, phosphate, and intact PTH (recommended PTH target ranges were: 35–70, 70–110 and 150–300 pg/mL for CKD stages 3, 4 and 5, respectively). With higher BMDs for both the FN and LS, there was an associated increase in the number of target achievements, although this trend was not statistically significant (Fig. 3B).

To elucidate the significant determinants of the BMD Z-score, we performed a multiple regression analysis that used the S-Ca, phosphate, 25(OH)D, calcitriol, bone ALP, FGF-23, 1-84 PTH, eGFR and BMI as the potential explanatory variables. Common significant

**Table 3**

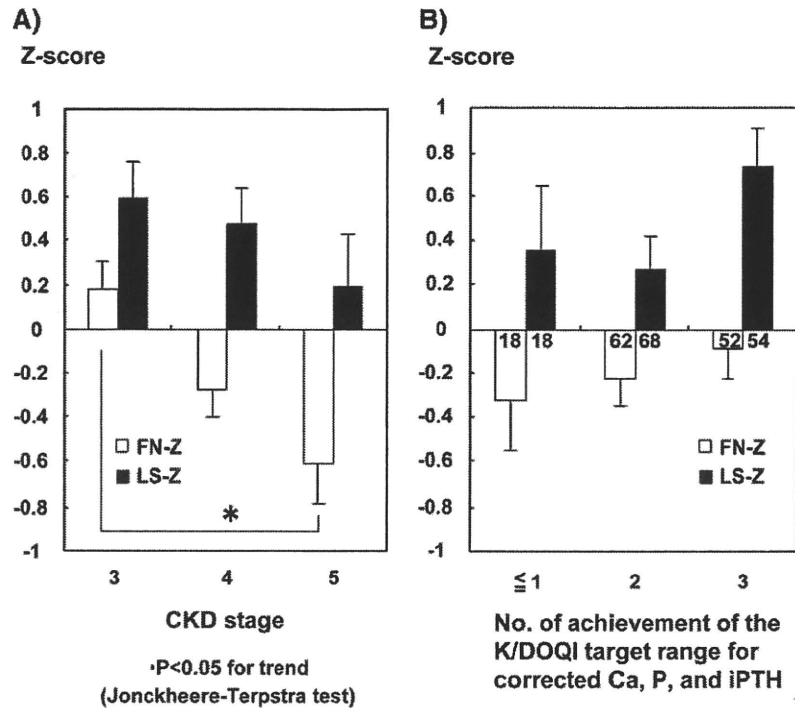
Multiple linear regression analysis for bone specific alkaline phosphatase

	$\beta$	S.E.	P value
<b>Male</b>			
Log (1-84 PTH)	0.1395	0.0347	<.0001
			$R^2=0.15^*$
<b>Female</b>			
Age	-0.0121	0.0046	0.0104
Log (1-84 PTH)	0.2277	0.0499	<.0001
Postmenopause	0.2346	0.0725	0.0017
			$R^2=0.3^*$

PTH, parathyroid hormone.

\*  $R^2$  for degree of freedom.





**Fig. 3.** Changes of age- and sex-adjusted Z-scores at the femoral neck (FN) and lumbar spine (LS) across the CKD stages (A), and across the achieved K/DOQI guideline recommended target ranges for calcium, phosphate and intact PTH(B). In (A) and (B), we observed a tendency for negative and positive associations. However, this significant trend was only observed between the FN-Z and CKD stages. P: serum phosphate, K/DOQI: Kidney Disease Outcome Quality Initiative, FN-Z: BMD Z-score at the femoral neck, LS-Z: BMD Z-score at the lumbar spine, CKD: chronic kidney disease.

positive determinants of BMD at both sites were 25(OH)D and BMI, whereas bone ALP was the common negative determinant. The estimated GFR was a significant positive determinant of BMD only at the FN, which is rich in cortical bone (Table 4). However, there was no significant correlation found between the BMD Z-score and calcitriol, 1-84 PTH, or FGF-23.

To further investigate the correlation between the BMD Z-score and these independent BMD determinants, we divided the subjects into tertiles based on 25(OH)D, bone ALP, and BMI. We then classified the subjects into nine categories based on the tertile combinations that consisted of 25(OH)D and bone ALP or the tertiles of 25(OH)D and BMI (Fig. 4). A gradual increase in the BMD Z-scores was observed when there was higher 25(OH)D and lower bone ALP or higher BMI. Unexpectedly, when compared to the other groups that had the lowest 25(OH)D tertile, the BMDs at both sites were lower in the group that had the lowest tertiles for bone ALP and 25(OH)D (the LL group) (Fig. 4). Moreover, in the LL group, the 1-84 PTH level was the lowest among all of the nine groups (data not shown).

## Discussion

In our study, after adjusting for S-Ca, eGFR, and FGF-23, a multivariate analysis indicated there was a negative association for 25(OH)D with 1-84 PTH and a positive association for calcitriol with 1-84 PTH [24]. We also found that 25(OH)D was a positive determinant of the BMD Z-score in addition to BMI and bone ALP for both the LS and FN, whereas neither serum calcitriol nor FGF-23 exhibited any association with BMD.

In addition to the negative association noted for 25(OH)D with 1-84 PTH, our univariate analysis showed that 25(OH)D but not calcitriol exhibited a negative correlation with bone ALP, which is a marker of bone turnover in CKD [25]. These data might imply that serum 25(OH)D, but not calcitriol, is a surrogate marker for bone turnover and bone mass in predialysis patients. Our data are reminiscent of a bone biopsy study by Coen et al. in hemodialysis patients [26]. This previous study revealed that serum 25(OH)D was a significant determinant of bone turnover independently of serum calcitriol. Therefore, the direct

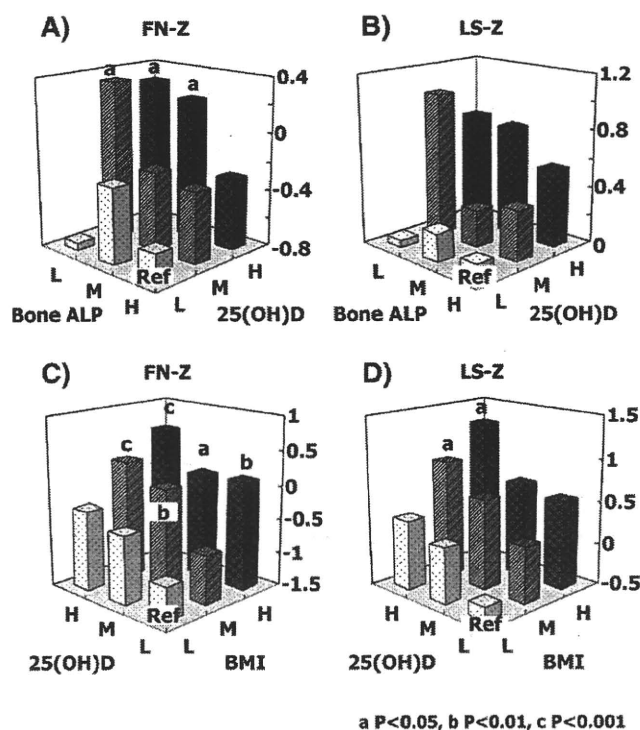
**Table 4**  
Multiple linear regression analysis for age- and sex-adjusted BMD Z-score

	FN-Z			LS-Z		
	$\beta$	S.E.	P value	$\beta$	S.E.	P value
25(OH)D	0.0454	0.0148	0.0026	0.0506	0.0205	0.0147
Log(bone ALP)	-0.5010	0.2056	0.0162	-0.5763	0.2885	0.0477
BMI	0.0744	0.0221	0.0010	0.0667	0.0294	0.0250
eGFR	0.0296	0.0103	0.0049	0.0120	0.0139	0.39 (n.s.)
			$R^2=0.26^*$			$R^2=0.12^*$

FN-Z, age- and sex-adjusted BMD Z-score at the femoral neck; LS-Z, Age- and Sex- Adjusted BMD Z-score at the lumbar spine; S.E., standard error; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; bone ALP, bone specific alkaline phosphatase; BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

\*  $R^2$  for degree of freedom.

Please cite this article as: Tomida K, et al., Serum 25-hydroxyvitamin D as an independent determinant of 1-84 PTH and bone mineral density in non-diabetic predialysis CKD patients, Bone (2009), doi:10.1016/j.bone.2008.11.016



**Fig. 4.** BMD Z-scores for the nine different tertile combinations for (A, B) 25(OH)D and bone ALP, and (C, D) 25(OH)D and BMI. Patients were categorized and then placed into nine groups based on the tertiles of 25(OH)D, bone ALP, and BMI. The group with the lowest 25(OH)D and highest bone ALP, and the group with lowest 25(OH)D and lowest BMI were used as the reference groups in each figure. H, high; M, middle; L, low. a:  $P<0.05$ , b:  $P<0.01$ , c:  $P<0.001$  as compared with the reference group (Dunnnett's test).

action of 25(OH)D on bone metabolism through auto/paracrine actions in osteoblast might explain the mechanism for the association of 25(OH)D and bone turnover [27].

One of the limitations of our study was that it was a cross-sectional observational one, and thus, it was not possible to elucidate the causal relationship. To truly clarify the contribution of 25(OH)D to CKD-MBD, a further longitudinal interventional study with 25(OH)D supplementation is required. While Ziyad Al-aly et al. performed a retrospective study that followed this format [28], they did not have data with regard to changes in BMD or in bone turnover markers when administering ergocalciferol to predialysis patients. Hernandez et al. reported that administration of ergocalciferol completely improved the clinical symptoms associated with osteomalacia in a young hemodialysis patient, despite discontinuation of paricalcitol. In this patient, reduction of PTH and ALP, an increase in BMD, and a remarkable improvement in the overall bone histology were observed [29]. The findings of their case report are in agreement with our current cross-sectional study.

Intriguingly, in our study, a multivariate analysis showed that 1-84 PTH was positively associated with calcitriol even in the late stages of CKD. This result is compatible with the physiological role of PTH, which upregulates  $1\alpha$ -hydroxylase in the proximal tubules [30]. In fact, in primary hyperparathyroidism, serum calcitriol levels are usually high because of this unregulated, elevated hormone [31]. However, in CKD patients, 1-84 PTH fails to upregulate  $1\alpha$ -hydroxylase enough, because of the reduced number of viable nephrons. In hemodialysis patients, the phosphate load is roughly reflected in the serum phosphate levels, and the serum phosphate levels are positively correlated with 1-84 PTH [32]. As in the multivariate model that did not include FGF-23, this positive association also applies to the predialysis patients. However, after adjustment for FGF-23, the positive association of phosphate with

1-84 PTH was extinguished. Given that FGF-23 is also upregulated by the oral phosphate load [2,32,33], our results imply that 1-84 PTH can be upregulated not only by serum phosphate but also by the phosphate load. Measurement of urinary phosphate or phosphate intake would likely have revealed this, but we did not measure these levels, which is another limitation of our study. Acute injections of recombinant FGF-23 was shown to reduce PTH in rats without renal failure [34]. However, we did not observe a negative association between PTH and FGF-23. The main reason for this might be that PTH, in turn, can upregulate FGF-23 [18]. High PTH even under the condition of extremely high levels of FGF-23 could be attributed to some FGF-23 resistance of the parathyroid cells due to reduced Klotho expression, which was previously reported in human primary HPT [35].

Diverse difference of the skeletal sensitivity to PTH across the CKD stages might explain the reason for the lack of association between 1-84 PTH and BMD. This difference is possibly due to the down-regulation of the PTH-1 receptor caused by the uremic toxins [36], and is reflected in our finding of a positive association of bone ALP/1-84 PTH with eGFR in the current study. In contrast to osteocalcin, renal function did not interfere with the levels of bone ALP [37]. Moreover, our data showed that the postmenopausal high bone turnover state was also reflected in bone ALP [25]. These should be the main reason why bone ALP not 1-84 PTH is a determinant of BMD Z-score. A recent study has found that in hemodialysis patients, full-length biologically active FGF-23 had no significant correlation with bone mass or bone turnover markers [38]. This observation was also noted in the predialysis CKD patients in the present study.

Among the nine groups based on the 25(OH)D and bone ALP, the mean BMD Z-score was unexpectedly low in the group that exhibited a low bone ALP and low 25(OH)D. In this group, 1-84 PTH was the lowest among all of the nine groups. Thus, the poor response of this anabolic hormone to the low vitamin D status might lead to impaired bone formation, which in turn could lead to the low BMD in this group.

In summary, this study demonstrated the importance of the vitamin D status in non-diabetic CKD-MBD with regard to HPT and BMD. Since the serum calcitriol level itself was the consequence of the regulations by endogenous 1-84 PTH and FGF-23, we propose that it is not the serum calcitriol but its precursor 25(OH)D that should be monitored in predialysis patients.

#### Conflict of interest statement

None declared.

#### References

- [1] Slatopolsky E, Caglar S, Gradowska L, Canterbury J, Reiss E, Bricker NS. On the prevention of secondary hyperparathyroidism in experimental chronic renal disease using "proportional reduction" of dietary phosphorus intake. *Kidney Int* 1972;2:147–51.
- [2] Slatopolsky E, Mercado A, Morrison A, Yates J, Klahr S. Inhibitory effects of hypermagnesemia on the renal action of parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1976; 58:1273–9.
- [3] Kates DM, Sherrard DJ, Andress DL. Evidence that serum phosphate is independently associated with serum PTH in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;30:809–13.
- [4] Pitts TO, Piraino BH, Mitro R, Chen TC, Segre GV, Greenberg A, et al. Hyperparathyroidism and 1,25-dihydroxyvitamin D deficiency in mild, moderate, and severe renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:876–81.
- [5] Segersten U, Correa P, Hewison M, Hellman P, Dralle H, Carling T, et al. 25-hydroxyvitamin D(3)-1 $\alpha$ -hydroxylase expression in normal and pathological parathyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2967–72.
- [6] Lundgren S, Carling T, Hjalmar G, Juhlin C, Rastad J, Pihlgren U, et al. Tissue distribution of human gp330/megalin, a putative Ca(2+)-sensing protein. *J Histochem Cytochem* 1997;45:383–92.
- [7] Gonzalez EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease: a single center observational study. *Am J Nephrol* 2004;24:503–10.
- [8] Gordon CM, DePeters KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158: 531–7.
- [9] K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:S1–201.



- [10] Yan L, Zhou B, Wang X, D'Ath S, Laidlaw A, Laskey MA, Prentice A. Older people in China and the United Kingdom differ in the relationships among parathyroid hormone, vitamin D, and bone mineral status. *Bone* 2003;33:620–7.
- [11] Aloia JF, Talwar SA, Pollack S, Feuerman M, Yeh JK. Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African American women. *Am J Clin Nutr* 2006;84:602–9.
- [12] Nakamura K, Nashimoto M, Tsuchiya Y, Saito T, Nishiwaki T, Ueno K, et al. Threshold value of serum 25-hydroxyvitamin D concentration in relation to elevated serum parathyroid hormone concentrations in elderly Japanese women. *J Bone Miner Metab* 2006;24:395–400.
- [13] Nakamura K, Tsugawa N, Saito T, Ishikawa M, Tsuchiya Y, Hyodo K, et al. Vitamin D status, bone mass, and bone metabolism in home-dwelling postmenopausal Japanese women: Yokogoshi study. *Bone* 2008;42:271–7.
- [14] Stavroulopoulos A, Cassidy MJ, Porter CJ, Hosking DJ, Roe SD. Vitamin D status in renal transplant recipients. *Am J Transp* 2007;7:2546–52.
- [15] Kazama JJ, Omori T, Ei I, Ei K, Oda M, Maruyama H, et al. Circulating 1–84 PTH and large C-terminal PTH fragment levels in uremia. *Clin Exp Nephrol* 2003;7:144–9.
- [16] Kurajoh M, Inaba M, Yamada S, Imanishi Y, Tsuchida T, Ishimura E, et al. Association of increased active PTH(1–84) fraction with decreased GFR and serum Ca in predialysis CRF patients: modulation by serum 25-OH-D. *Osteoporos Int* 2008;19:709–16.
- [17] Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004;19:429–35.
- [18] Kawata T, Imanishi Y, Kobayashi K, Miki T, Arnold A, Inaba M, et al. Parathyroid hormone regulates fibroblast growth factor-23 in a mouse model of primary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2683–8.
- [19] Wang H, Yoshiko Y, Yamamoto R, Minamizaki T, Kozai K, Tanne K, et al. Overexpression of fibroblast growth factor 23 suppresses osteoblast differentiation and matrix mineralization in vitro. *J Bone Miner Res* 2008;23(6):939–48.
- [20] Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, Rao DS, Whitehouse FW, Parfitt AM. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes* 1995;44:775–82.
- [21] Fujii H, Hamada Y, Fukagawa M. Bone formation in spontaneously diabetic Torii-newly established model of non-obese type 2 diabetes rats. *Bone* 2008;42:372–9.
- [22] Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR. Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J* 1973;4:643–6.
- [23] Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Tsukamoto Y, et al. Modification of the modification of diet in renal disease (mdd) study equation for Japan. *Am J Kidney Dis* 2007;50:927–37.
- [24] Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:6500–5.
- [25] Urena P, Hruby M, Ferreira A, Ang KS, de Vernejoul MC. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:506–12.
- [26] Coen G, Mantella D, Manni M, Balducci A, Nofroni I, Sardella D, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and bone histomorphometry in hemodialysis renal osteodystrophy. *Kidney Int* 2005;68:1840–8.
- [27] van Driel M, Koedam M, Buurman CJ, Hewison M, Chiba H, Uitterlinden AG, et al. Evidence for auto/paracrine actions of vitamin D in bone: 1 $\alpha$ -hydroxylase expression and activity in human bone cells. *FASEB J* 2006;20:2417–9.
- [28] Al-Aly Z, Qazi RA, Gonzalez EA, Zeringue A, Martin KJ. Changes in serum 25-hydroxyvitamin D and plasma intact PTH levels following treatment with ergocalciferol in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2007;50:59–68.
- [29] Hernandez JD, Wesseling K, Boechat MI, Gales B, Salusky IB. Osteomalacia in a hemodialysis patient receiving an active vitamin D sterol. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:227–32.
- [30] Booth BE, Tsai HC, Morris Jr RC. Vitamin D status regulates 25-hydroxyvitamin D3-1 $\alpha$ -hydroxylase and its responsiveness to parathyroid hormone in the chick. *J Clin Invest* 1985;75:155–61.
- [31] Need AG, Horowitz M, Morris HA, Nordin BC. Vitamin D status: effects on parathyroid hormone and 1, 25-dihydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1577–81.
- [32] Ferrari SL, Bonjour JP, Rizzoli R. Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1519–24.
- [33] Antonucci DM, Yamashita T, Portale AA. Dietary phosphorus regulates serum fibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3144–9.
- [34] Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007;117:4003–8.
- [35] Björklund P, Krajisnik T, Akerstrom G, Westin G, Larsson TE. Type I membrane klotho expression is decreased and inversely correlated to serum calcium in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(10):4152–7.
- [36] Nii-Kono T, Iwasaki Y, Uchida M, Fujieda A, Hosokawa A, Motojima M, et al. Indoxyl sulfate induces skeletal resistance to parathyroid hormone in cultured osteoblastic cells. *Kidney Int* 2007;71:738–43.
- [37] Yamada S, Inaba M, Kurajoh M, Shidara K, Imanishi Y, Ishimura E, et al. Utility of serum tartrate-resistant acid phosphatase (TRACP5b) as a bone resorption marker in patients with chronic kidney disease: independence from renal dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69(2):189–96.
- [38] Urena Torres P, Friedlander G, de Vernejoul MC, Silve C, Prie D. Bone mass does not correlate with the serum fibroblast growth factor 23 in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008;73:102–7.

## どのようなライフスタイルがCKDのリスクなのか？

／ 守山 敏樹

MORIYAMA Toshiki  
大阪大学保健センター

### Summary

CKD は、高血圧、糖尿病などと比肩しうる common disease であることが明らかとなったが、しばしばその背景因子に不適切なライフスタイルが存在する。また、CKD の重要な臨床的アウトカムは末期腎不全と心血管事故であるが、とくに後者についてライフスタイルの関与はよく知られている。その意味で、CKD 診療において、ライフスタイル是正に意を尽くすことは重要であり、理にかなっているが、末期腎不全への進行とライフスタイルの関連についてはこれまであまり注目されていなかったきらいがある。本稿では CKD の発症・進展に及ぼすライフスタイルの影響につき概説し、CKD 予防と治療におけるライフスタイル是正の重要性を理解する一助となることを期待する。

### はじめに

慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) という概念が米国で提唱されたのは 2002 年である。それ以降わが国においてもこの新たな疾患概念の普及が腎臓学会を中心に広く図られ、社会における認知度も上がってきている。CKD 概念の特徴として、1) これまで一般医の

方からみると専門性が高く馴染みにくいと考えられてきた腎疾患が、高血圧、糖尿病、脂質異常症などと同様に心血管疾患 (cardiovascular disease : CVD) の危険因子であることを強調したものであり、2) またその頻度が CKD という概念で考えると従来の腎疾患のイメージを覆すほど高いものであることが明らかとなった、などがあげられよう。すなわち、CKD が生活習慣病の一角を確かに占めるものであり、ライフスタイルが CKD の発症・進展にかかわることが強く示唆されるといえる。本稿では、ライフスタイルと CKD の関係を中心に解説し、生活習慣病としての CKD の特性を述べ、CKD 診療におけるライフスタイル是正の重要性を理解いただく

### Key Words

喫煙 飲酒 運動 肥満 食塩摂取 NSAIDs

一助としたい。

# 1. CKD は common disease である

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おこなった。全国 8 ヶ所の 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、CKD ステージ 3～5 {推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR) 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> 未満} は成人人口の約 10.6% の 1,098 万人、また CKD ステージ 1～2 (腎機能低下なく、蛋白尿陽性) は 2.3% の 232 万人となった。これらの CKD 患者は末期腎不全 {end-stage renal disease : ESRD (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 (表①)。CKD の診断基準を満たす患者は 1,300 万人を超えることになり、高血圧、糖尿病にも比肩されるような common disease であるといえる。九州、久山町での検討では、CKD が経年的に増加しているとの指摘もあり、その背景因子にライフスタイルの変化の存在が推測されているところである。

# 2. わが国の疫学研究から示された CKD のリスクファクターとは何か？

茨城県の 40 歳以上の住民健診データ 12 万 3,764 人分を用いた Yamagata らの報告<sup>1)</sup> にもとづき、CKD 発症および進展のリスクファクターにつき述べる。10 年間の観察期間中、新規に発症した CKD ステージ 1～2 (eGFR ≥ 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> かつ尿蛋白定性 ≥ +1) は 4,307 人、ステージ 3～5 (eGFR < 60ml/min/1.73m<sup>2</sup>) は 1 万 9,411 人であった。検診受診者で 10 年間の経過観察中に CKD ステージ 1～2 となるリスクファクターは、年齢、血尿、高血圧、耐糖能異常 (impaired glucose tolerance : IGT)、糖尿病、脂質代謝異常、肥満、喫煙であった。また、男性では女性にくらべて尿蛋白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 (表②)。

表① 日本の CKD 患者数

CKD 1	61 万人 (0.6%)
CKD 2	171 万人 (1.7%)
CKD 3～5	1,098 万人 (10.6%)
うち、CKD 5D	: 27.5 万人
(日本透析医学会編: わが国の慢性透析療法の現況, 2007 速報値)	
CKD 1～5	1,330 万人 : 12.9% (8 人に 1 人)
尿蛋白陽性 or GFR50 未満	591 万人 : 5.7%

調査協力施設  
札幌医科大学、福島県立医科大学、自治医科大学  
筑波大学、金沢医科大学、山形大学、虎の門病院  
大阪大学、宮崎大学、九州大学、琉球大学

一方、10 年間の経過で腎機能低下 (eGFR < 60ml/min/1.73m<sup>2</sup>) をきたした状態である CKD ステージ 3 が発症するリスクファクター (≡ 進行のリスク) としては、年齢、腎機能 (eGFR)、蛋白尿、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 (表③)。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。以下に代表的なライフスタイルと CKD の関連について述べる。

# 3. 喫煙は CKD の発症および進展の危険因子である

喫煙と CKD の関係を報告した最初の大規模縦断的観察研究は、米国の 65 歳以上の高齢者を対象とした Cardiovascular Health Study にもとづいた Bleyer らの報告<sup>2)</sup> であろう。非糖尿病高齢者 4,142 人 (白人 95%, 男性 73.4 ± 5.8 歳, 女性 72.4 ± 5.4 歳) を 3～4 年観察した結果、2.8% の症例において 0.3mg/dl 以上のクレアチニン (Cr) の上昇が認められた。多変量ロジスティック回帰分析によって、CKD の進展関連因子として、体重、年齢、観察開始時の Cr 値、内頸動脈の内膜肥厚、収縮期血圧に加えて、観察期間中の 1 日平均喫煙本数が独立した腎予後予測因子として同定された (喫煙 5 本/日に対する多変量補正オッズ比 1.31 (95% 信頼区間 1.12～1.52))。喫煙本数の増加に伴いオッズ比が上昇すること

表② CKD ステージ 1, 2 発症リスク (Yamagata K *et al*, 2007<sup>1)</sup>より改変引用)

予測因子	男			女		
	ハザード比	95%信頼区間	p	ハザード比	95%信頼区間	p
年齢	1.02	1.02~1.03	<0.0001*	1.03	1.03~1.04	<0.0001*
eGFR	0.99	0.99~1.00	0.0005*	1.00	1.00~1.01	0.1401
血尿 (-)	1.00			1.00		
血尿 (+)	1.24	1.04~1.47	0.0142*	1.30	1.16~1.46	<0.0001*
血尿>++	1.66	1.39~1.99	<0.0001*	1.60	1.43~1.79	<0.0001*
血圧~140/~90	1.00			1.00		
血圧 140~150/90~95	1.21	1.08~1.35	0.0008*	1.51	1.34~1.69	<0.0001*
血圧 150~160/95~100	1.44	1.24~1.67	<0.0001*	1.67	1.45~1.93	<0.0001*
血圧 160+/100+	1.73	1.48~2.02	<0.0001*	2.17	1.85~2.54	<0.0001*
治療中高血圧	1.85	1.66~2.07	<0.0001*	2.28	2.07~2.52	<0.0001*
耐糖能異常無	1.00			1.00		
耐糖能異常有	1.21	1.08~1.35	0.0011*	1.19	1.05~1.35	0.0055*
非糖尿病	1.00			1.00		
糖尿病	1.76	1.47~2.11	<0.0001*	2.14	1.75~2.63	<0.0001*
糖尿病治療中	2.48	2.12~2.91	<0.0001*	2.91	2.46~3.45	<0.0001*
コレステロール正常	1.00			1.00		
高コレステロール血症	1.13	1.02~1.25	0.0225*	1.13	1.04~1.22	0.0025*
HDL-コレステロール正常	1.00			1.00		
低 HDL-コレステロール血症	1.14	1.02~1.27	0.0184*	1.17	1.03~1.32	0.0122*
中性脂肪正常	1.00			1.00		
高中性脂肪血症	1.12	1.02~1.23	0.0134*	1.20	1.10~1.31	<0.0001*
BMI < 25	1.00			1.00		
BMI > 25	1.42	1.29~1.55	<0.0001*	1.56	1.44~1.69	<0.0001*
喫煙無	1.00			1.00		
喫煙の既往有	1.05	0.93~1.17	0.4486	1.54	0.98~2.42	0.0617
喫煙有	1.26	1.14~1.41	<0.0001*	1.40	1.16~1.69	0.0005*
アルコール飲まず	1.00			1.00		
時に	1.03	0.90~1.17	0.6577	0.96	0.80~1.14	0.637
1日2合未満	0.86	0.78~0.95	0.002*	0.80	0.63~1.02	0.0685
1日2合以上	1.04	0.86~1.25	0.5057	1.05	0.26~4.24	0.9444

\* p&lt;0.05

が確認されており、喫煙量とCKDの進展の量依存的な関係が示されている点は注目に値する。本研究の問題点としては、1) 確立された腎予後規定因子である尿蛋白が独立変数に含まれていない、2) それゆえに、喫煙がCKDの発症因子なのか、それとも進展因子なのか不明である、3) 観察期間が短い、4) 高齢者を対象としているため、若年層、中年層にも適応できるかどうか不明であるなどがあげられる。

その後、喫煙がCKDの発症・進展の独立予測因子であることを明らかにした大規模縦断的観察研究が米国を中心に発表された(表④)<sup>3)</sup>。そのなかで最も大規模な研究は、すでに紹介した茨城県健診データ解析である<sup>1)</sup>。

アウトカムを新規CKDステージ1~2の発症とした場合、喫煙無に対する喫煙有の多変量補正ハザード比は男女とも有意な上昇を示した(男性1.26(95%信頼区間1.14~1.41)、女性1.40(95%信頼区間1.16~1.69))が、喫煙既往有の多変量補正ハザード比は、男女とも有意ではなかった。アウトカムをCKDステージ3~5にしても同様の結果であった。この成績は喫煙有が独立したCKDの発症および進展因子であることを示している。

喫煙による腎障害の機序にはさまざまな側面がある(図①)<sup>4)</sup>が、1) 腎血流を低下させる、2) 血管病変に悪影響をもたらす物質の放出を促す、3) 血管収縮をきたす、4) 脈拍数、血圧の上昇をきたす、5) カドミウムや鉛な

表⑨ CKD ステージ 3 以降発症リスク (Yamagata K *et al*, 2007<sup>1)</sup>より改変引用)

予測因子	男			女		
	ハザード比	95%信頼区間	p	ハザード比	95%信頼区間	p
年齢	1.03	1.03~1.04	<0.0001*	1.05	1.05~1.06	<0.0001*
eGFR	0.87	0.87~0.88	<0.0001*	0.90	0.89~0.90	<0.0001*
蛋白尿 (-)	1.00			1.00		
蛋白尿 (+)	1.66	1.34~2.07	<0.0001*	1.36	1.10~1.69	0.0046*
蛋白尿>++	2.26	1.71~2.99	<0.0001*	1.78	1.37~2.30	<0.0001*
血尿・蛋白尿	2.32	1.81~2.97	<0.0001*	1.43	1.18~1.73	0.0003*
血尿 (-)	1.00			1.00		
血尿 (+)	1.23	1.10~1.39	0.0004*	1.07	1.02~1.13	0.0043*
血尿>++	1.31	1.15~1.50	<0.0001*	1.07	1.01~1.12	0.0128*
血圧~140/~90	1.00			1.00		
血圧 140~150/90~95	1.13	1.04~1.23	0.0035*	1.08	1.04~1.14	0.0007*
血圧 150~160/95~100	1.17	1.05~1.29	0.0034*	1.19	1.12~1.26	<0.0001*
血圧 160+/100+	1.33	1.19~1.48	<0.0001*	1.26	1.17~1.35	<0.0001*
治療中高血圧	1.39	1.30~1.50	<0.0001*	1.20	1.16~1.25	<0.0001*
耐糖能異常無	1.00			1.00		
耐糖能異常有	0.86	0.79~0.93	0.0002*	0.80	0.76~0.85	<0.0001*
非糖尿病	1.00			1.00		
糖尿病	0.71	0.61~0.84	<0.0001*	0.76	0.68~0.86	<0.0001*
糖尿病治療中	1.20	1.05~1.38	<0.0001*	1.12	1.01~1.24	<0.0001*
コレステロール正常	1.00			1.00		
高コレステロール血症	1.01	0.94~1.08	0.8865	0.95	0.92~0.98	0.0026*
HDL-コレステロール正常	1.00			1.00		
低 HDL-コレステロール血症	1.10	1.03~1.19	0.0084*	1.02	0.97~1.08	0.4101
中性脂肪正常	1.00			1.00		
高中性脂肪血症	1.04	0.98~1.11	0.2121	1.10	1.07~1.14	<0.0001*
BMI < 25	1.00			1.00		
BMI > 25	1.03	0.96~1.10	0.3979	1.06	1.03~1.10	0.0006*
喫煙無	1.00			1.00		
喫煙の既往有	1.05	0.97~1.13	0.2232	1.10	0.88~1.37	0.4007
喫煙有	1.13	1.05~1.22	0.0007*	1.16	1.06~1.26	0.0009*
アルコール飲まず	1.00			1.00		
時に	0.96	0.88~1.05	0.3721	0.89	0.83~0.97	0.0052*
1日2合未満	0.92	0.86~0.98	0.0065*	0.91	0.83~1.00	0.0414*
1日2合以上	0.93	0.79~1.10	0.4214	0.59	0.22~1.56	0.2846

\* p<0.05

どの蓄積, 6) 炎症性/線維化促進性サイトカインの放出などが関与すると考えられる。喫煙によりすみやかに交感神経が刺激され, 脈拍数増加, 血圧上昇がみられる。ノルエピネフリンが放出され, 血管内皮においてエンドセリンの放出が促され, 腎血流は低下する。それに伴い, 腎内, とくに髄質部の虚血が惹起され, 長期的には組織変化も生じる可能性がある。また, トランスフォーミング増殖因子 (TGF)  $\beta$  の産生刺激作用も知られており, これは腎の線維化促進につながる。タバコの煙に含まれ

る重金属は体内に蓄積し, 尿細管障害を惹起しうる。禁煙という介入によって, CKD の改善がみられたもしくは進行が抑制されたとするエビデンスは現在のところみられないが, CKD が心, 脳, 末梢血管障害の危険因子であるという事実をふまえると, CKD 患者の喫煙は CVD, ESRD のいずれに対しても悪影響を及ぼすことから, 今後は CKD 対策のなかで喫煙防止は重要な位置づけを占めることになり, 患者に対する禁煙指導は欠かせないものになるといえる。

表④ CKD の発症・進展と喫煙の関係を検討した大規模縦断的観察研究（山本稜平ほか，2008<sup>3)</sup>より引用）

発表	著者	国	対象	観察期間	アウトカム
2000 <sup>2)</sup>	Bleyer AJ	米国	65 歳以上の非糖尿病症例 4,142 人 (CHS)	3 ～ 4 年	Cr $\geq$ 0.3mg/dl の上昇
2002 <sup>5)</sup>	Tozawa M	日本	尿蛋白陰性，Cr $\leq$ 1.2mg/dl (男)， $\leq$ 1.0mg/dl (女) の成人症例 5,403 人	2 年	尿蛋白定性 $\geq$ (1+)
2003 <sup>6)</sup>	Haroun MK	米国	一般成人 23,534 人 (CLUE)	20 年	ESRD, CKD 合併死
2003 <sup>7)</sup>	Stengel B	米国	30 ～ 74 歳 9,082 人 (NHANES II)	12 ～ 16 年	ESRD, CKD 関連死
2004 <sup>8)</sup>	Fox CS	米国	非 CKD 症例 2,585 人 (Framingham Offspring Study)	16 ～ 22 年	CKD3 ～ 5 の発症
2005 <sup>9)</sup>	Baggio B	イタリア	65 ～ 84 歳の非 CKD 症例 1,906 人 (ILSA)	平均 3.6 年	Cr $>$ 26.5 $\mu$ mol/l
2006 <sup>10)</sup>	Shankar A	米国	43 ～ 84 歳の非 CKD 症例 3,392 人	5 年	CKD3 ～ 5 の発症
2006 <sup>11)</sup>	Ishani A	米国	Cr $\leq$ 2mg/dl の心血管系疾患の高リスク の男性 12,866 人 (MRFIT)	25 年	ESRD, 腎不全死
2007 <sup>1)</sup>	Yamagata K	日本	40 歳以上の非 CKD 症例 123,764 人	10 年	CKD1 ～ 2, 3 ～ 5 の発症

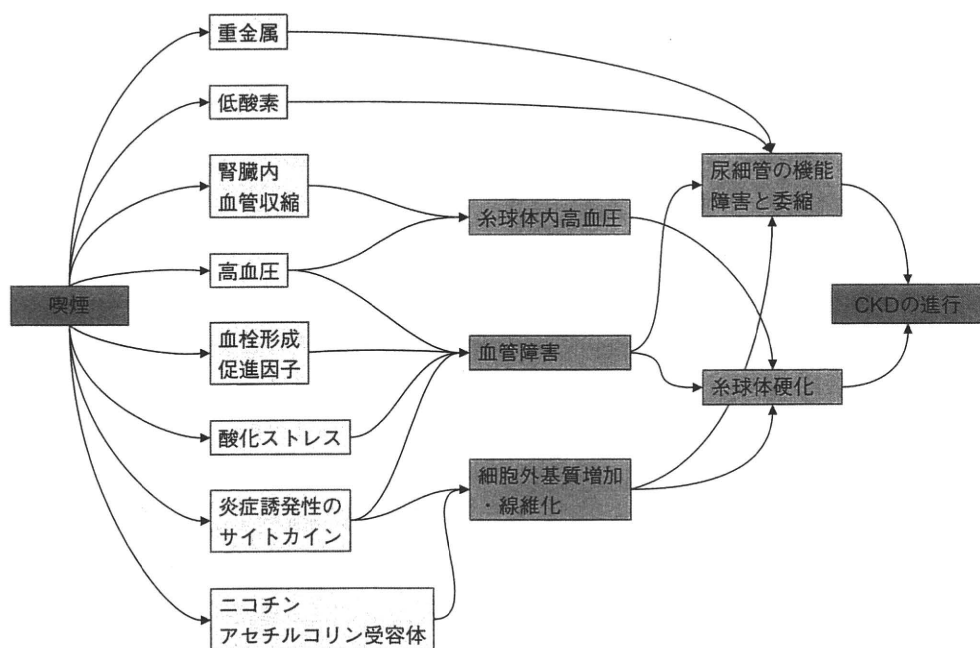
NHANES II : The second national health and nutritional examination survey.

CHS : Cardiovascular health study

MRFIT : Multiple risk factor intervention trial

ILSA : Italian longitudinal study on aging

AASK : American study of kidney disease and hypertension



図① 喫煙による腎障害の機序（Orth SR *et al*, 2008<sup>4)</sup>より改変引用）

## 4. 飲酒は CKD にとって危険因子ではない

従来，中等度量のアルコールやワインの摂取は心血管系に対し保護的効果を示し，死亡率の低下をもたらすとされてきた<sup>12)13)</sup>。いうまでもなく，大量飲酒者の死亡率は高いため，アルコール摂取量と死亡の関係は J カーブ

を示す<sup>14)</sup>。腎に対するアルコール摂取の影響についても心血管に対する保護作用と同様に 1 単位程度（純アルコール 20g）の摂取では保護効果があり（女性での検討<sup>15)</sup>，2 単位の摂取では腎不全の進行の危険因子となるとの報告がみられる<sup>16)</sup>。わが国のコホート研究においても，10 年間の観察で 20g/ 日未満のアルコール摂取は



蛋白尿出現 (CKD ステージ 1, 2 発症), 腎機能低下 (CKD ステージ 3 への進行) いずれに対しても抑制的であったが, 20g/日以上のアルコール摂取では, 蛋白尿出現, 腎機能低下に対して, 危険因子とはならないが抑制効果は消失するという結果であり, 適量のアルコール摂取は CKD の発症および進行に対して抑制的にはたらく可能性が示されたといえる<sup>1)</sup>。久山町での剖検例の検討で, アルコール摂取は女性において糸球体硬化と腎細動脈硬化に抑制的であることが示唆されている<sup>17)</sup>。アルコールの動脈硬化抑制機序については明らかではないが, HDL-コレステロールの増加, フィブリンの減少, 凝固系の抑制, 血小板凝集抑制, また赤ワインの場合にはポリフェノールの抗酸化作用による LDL-コレステロール酸化抑制などが関係していると推測されている。また血圧に関してもアルコール摂取とのあいだに J カーブが存在しており, 適度のアルコール摂取によって血圧が下がる可能性があり, このことも循環器系疾患に対してよい方向に影響していると考えられる。一方, 過度のアルコール摂取が循環器系に及ぼす悪影響としては, 血圧上昇, 高尿酸血症, インスリン抵抗性惹起, 中性脂肪上昇, 糖尿病のリスク増大などがあげられる。また大量飲酒者の場合, 適正飲酒者との比較において, 社会経済的な状況に問題があることも死亡率が高い原因の一つであることは留意点である。

## 5. 肥満は CKD の危険因子である

肥満, とくに高度肥満が腎障害をきたすことはよく知られている。これは肥満関連腎症として独立した疾患概念となっている。この場合は肥満度指数 (body mass index: BMI) で 30 以上の肥満を対象とした概念である。一方, メタボリックシンドロームにおける肥満は内臓肥満に重点を置いたものであり, 内臓脂肪蓄積によるアディポサイトカインの分泌異常が心血管病のハイリスク状態をもたらすとの成績にもとづいている。わが国では肥満の定義を BMI25 以上としているが, メタボリックシンドロームにおいては, BMI ではなく内臓脂肪蓄積をより反映するとされる臍周囲径を診断基準に用いている。この違いも念頭において肥満と腎疾患の関連を考え

る必要があるが, いまのところ内臓脂肪蓄積と CKD の関連については知見が十分ではなく, 今後の検討課題といえる。

Iseki ら<sup>18)</sup>は BMI と ESRD の関連につき報告している。年齢, 性別, 血圧, 蛋白尿をマッチさせた検討で, BMI は男性において ESRD 進展のオッズ比 1.273 (95% 信頼区間 1.121 ~ 1.446,  $p=0.0002$ ) を示した。女性ではオッズ比 0.95 と, BMI は ESRD 進展には影響しなかった。

米国においても 2005 年に高血圧患者を対象とした 5 年間の観察研究によって, 過体重 (BMI25 ~ 30), 肥満 (BMI > 30) により CKD の発症頻度が高まることが報告された。5 年間に CKD ステージ 3 ( $eGFR < 60\text{ml/min/1.73m}^2$ ) または検尿にて +1 以上の蛋白尿を呈するリスクは過体重で 1.21 倍, 肥満で 1.4 倍であったという<sup>19)</sup>。

肥満, 過体重が高血圧, 糖尿病の危険因子であることは広く受け入れられている。肥満による腎臓への悪影響の機序としてこれら高血圧, 糖尿病を介する部分もあるが, 直接効果として, 肥満により単一ネフロンへの負荷が増大し, 過剰濾過状態が惹起されることが指摘されている<sup>20)</sup>。また肥満は交感神経活性を増大させレニン・アンジオテンシン (RA) 系の亢進をきたすことが知られ, これらによって高血圧が引き起こされるとともに腎障害が促進されるものと考えられる<sup>21)</sup>。肥満の解消により蛋白尿が軽減することも報告されており<sup>22)</sup>, 病態生理学的機序は明らかとはなっていないが, 肥満が腎障害に積極的に関与すると考えて差し支えないだろう。

## 6. 運動と CKD の関係をどう考えるか?

運動が CKD の発症に及ぼす影響については知られていないと思われる。一方, 運動習慣が CKD の進行にいかなる影響を与えるかについても, 明白なエビデンスは存在しない。前述のように肥満が CKD の発症・進展のリスクであることを考慮すれば, 適度の運動による体重コントロールは, 間接的ながら CKD の発症・進展いずれに対しても好ましい効果が期待される。CKD 患者における運動については, 運動負荷が腎臓に及ぼす影響に関する報告はいくつか見られるが, 長期予後への影響を検討した報告はまだないのが現状である。最近のコンセ



ンサスとして、身体的、心理的な面からも運動を積極的に取り入れて健康度を増進させることが望ましいとされるようになっている。しかし、過度に激しい運動により腎疾患が進行・悪化する可能性もあることを念頭に置き、注意深い経過観察とともに運動を取り入れていくことが重要である。CKD 患者において多様な原疾患、また腎機能の低下に応じた運動についての recommendation が日本腎臓学会から「腎疾患患者の生活指導・食事療法に関するガイドライン」として公表されており<sup>23)</sup>、これを参考に個別の症例について運動を考えていくことが現実的と考えられる。また、CKD 患者における運動の腎機能や代謝への影響に関するいくつかの原著論文の紹介については他書を参照いただければ幸いである<sup>24)</sup>。なお、有酸素運動が高血圧患者および、血圧正常健康者いずれにおいても、体重減少の有無とかかわりなく血圧低下をきたすことがメタアナリシスから示されており、血圧が CKD のリスクである点からは、適度な有酸素運動は CKD の発症および進展のリスクを低下させることが期待される<sup>25)</sup>。

## 7. 食塩過剰摂取は CKD のリスクか？

食塩過剰摂取と CKD の関連については、高血圧を介したものと、食塩の腎への直接作用の2つの側面がある。食塩過剰摂取が高血圧発症のリスクを高めることは疑う余地がなく、また高血圧の存在は CKD 発症、進展いずれに対してもリスク因子であることは確立しているといえる<sup>1)5)</sup>。また、CKD それ自体が高血圧の発症要因であり、CKD と高血圧は悪循環の関係にもある。したがって食塩過剰摂取は CKD 発症・進展いずれに対してもリスクとなると考えてよい<sup>26)</sup>。食塩の腎に対する直接作用はヒトでの証明は困難であるが、動物実験によって種々示されている。食塩の腎毒性の一部は酸化ストレスの亢進を介したものと考えられている。食塩負荷により腎の活性酸素産生酵素 NADPH オキシダーゼ発現が増強し、活性酸素種 (reactive oxygen species : ROS) が増加する。増加した ROS は活性酸素消去系酵素の発現を抑制し、さらに酸化ストレスを亢進させるとの報告もみられる。一方アンジオテンシン (Ang) II も同様の作用を有する

ため、腎における酸化ストレス亢進には食塩負荷、Ang II 両者が相まって関与すると考えられ、その結果、血圧上昇や腎障害が惹起されると想定されている<sup>27)</sup>。また、CKD 患者において第一選択薬として処方される RA 系阻害薬は食塩過剰摂取によって降圧作用、蛋白尿抑制作用ともに影響を減弱することがよく知られており、RA 系阻害薬服薬中の患者において、食塩過剰摂取は CKD 進行を促進しようと考えてよい。

## 8. NSAIDs の慢性服用は CKD のリスクとなる

非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) はプロスタグランジン合成阻害作用によりすぐれた解熱鎮痛、抗炎症作用を示すが、一方で腎血流の低下を惹起し腎前性急性腎不全のリスクを増加させる。また薬剤性アレルギーによる間質性腎炎の発症をきたすこともしばしば経験される場所である。また、高齢者においては微小変化型ネフローゼ症候群を惹起することもある。NSAIDs による急性腎不全については高齢者、脱水、高血圧合併、心不全合併、RA 系阻害薬服用中などで入院リスクが高いことが報告されている<sup>28)</sup>。急性腎不全以外にも、慢性腎機能障害のリスクとなることが知られており、10,184 人の地域一般住民高齢者 (平均 76 歳、女性 57%) を対象とした後ろ向き観察研究 (平均観察期間 2.75 年) において、NSAIDs 内服によって eGFR が  $15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  以上低下するリスクが 26% 高まる (オッズ比 1.26, 95% 信頼区間 1.04 ~ 1.53) ことが報告されている<sup>29)</sup>。この報告ではシクロオキシナーゼ (COX)-2 選択性、非選択性の薬剤による腎機能低下リスクに差はなかったとのことである。NSAIDs は一般用医薬品 (OTC) としても容易に入手可能であり、また高齢者においては腰痛、関節リウマチ、変形性膝関節炎などの整形外科領域での慢性疼痛性疾患罹患率が高く、NSAIDs が処方される頻度も若年者より高いと想定されるため、NSAIDs による急性、慢性の腎障害発症には最大限の注意を払う必要があると考えられる。既往歴、原疾患、内服薬使用状況などに関する適切な医療面接による情報把握が重要となる。

## おわりに

CKDの発症および進展に対するライフスタイルのかかりについて概説した。CKDにおいてもライフスタイルは最も重要な modifiable risk factor であることが確立しつつあり、CKD 診療にあたってはこれまで以上に適切なライフスタイル獲得への介入は不可欠である。CKD 領域では生活習慣指導に対する診療報酬の面からの支援は現時点では乏しいが、今後のCKD対策の展開においてその重要性が行政にも理解され、適切な診療報酬の裏打ちをもってCKDの予防および治療におけるライフスタイル改善が実施可能となることを切に望んでいる。

## 文 献

- 1) 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
- 2) Bleyer AJ, Shemanski LR, Burke GL *et al* : Tobacco, hypertension, and vascular disease : risk factors for renal functional decline in an older population. *Kidney Int* **57** : 2072-2079, 2000
- 3) 山本稜平, 守山敏樹 : 専門医の立場から見た喫煙の有害性 腎臓, 特集「禁煙を科学する」専門医の視点. 総合臨牀 **57** : 2159-2163, 2008
- 4) Orth SR, Hallan SI : Smoking : a Risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients-absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol* **3** : 226-236, 2008
- 5) Tozawa M, Iseki K, Iseki C *et al* : Influence of smoking and obesity on the development of proteinuria. *Kidney Int* **62** : 956-962, 2002
- 6) Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC *et al* : Risk factors for chronic kidney disease : a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol* **14** : 2934-2941, 2003
- 7) Stengel B, Tarver-Carr ME, Powe NR *et al* : Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiology* **14** : 479-487, 2003
- 8) Fox CS, Larson MG, Leip EP *et al* : Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* **291** : 844-850, 2004
- 9) Baggio B, Budakovic A, Perissinotto E *et al* : Atherosclerotic risk factors and renal function in the elderly : the role of hyperfibrinogenaemia and smoking. Results from the Italian Longitudinal Study on Ageing (ILSA). *Nephrol Dial Transplant* **20** : 114-123, 2005
- 10) Shankar A, Klein R, Klein BE : The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. *Am J Epidemiol* **164** : 263-271, 2006
- 11) Ishani A, Grandits GA, Grimm RH *et al* : Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. *J Am Soc Nephrol* **17** : 1444-1452, 2006
- 12) Burchfiel CM, Tracy RE, Chyou PH *et al* : Cardiovascular risk factors and hyalinization of renal arterioles at autopsy. The Honolulu Heart Program. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **17** : 760-768, 1997
- 13) Klatsky AL, Friedman GD, Armstrong MA *et al* : Wine, liquor, beer, and mortality. *Am J Epidemiol* **158** : 585-595, 2003
- 14) Shaper AG, Wannamethee G, Walker M : Alcohol and mortality in British men : explaining the U-shaped curve. *Lancet* **2** : 1267-1273, 1988
- 15) Knight EL, Stampfer MJ, Rimm EB *et al* : Moderate alcohol intake and renal function decline in women : a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* **18** : 1549-1554, 2003
- 16) Perneger TV, Whelton PK, Puddey IB *et al* : Risk of end-stage renal disease associated with alcohol consumption. *Am J Epidemiol* **150** : 1275-1281, 1999
- 17) Kubo M, Kiyohara Y, Kato I *et al* : Risk factors for renal glomerular and vascular changes in an autopsy-based population survey : the Hisayama study. *Kidney Int* **63** : 1508-1515, 2003
- 18) Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K *et al* : Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* **65** : 1870-1876, 2004
- 19) Kramer H, Luke A, Bidani A *et al* : Obesity and prevalent and incident CKD : the Hypertension Detection and Follow-Up Program. *Am J Kidney Dis* **46** : 587-594, 2005
- 20) Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK *et al* : Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol* **12** : 1211-1217, 2001
- 21) Hall JE, Kuo JJ, de Silva AA *et al* : Obesity-associated hypertension and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **12** : 195-200, 2003
- 22) Morales E, Valero A, León M *et al* : Beneficial effects