

図2 エネルギーの栄養素別摂取構成比(年次推移)(厚生労働省の国民栄養調査より)

繊維の積極摂取(脂肪20~25%, 蛋白質15~20%, 炭水化物60%以上)と③朝昼夕3食の定期的摂取, 夜食の回避, 咀嚼回数を増やす(早食い防止)など食パターンの是正が原則である。また, 週3回以上, 1回30分以上の有酸素運動, 適量なアルコール摂取なども重要である。さらに高血圧があれば, 減塩(1日6g未満), 高コレステロール血症があれば動物性脂肪制限(コレステロール300mg/日未満)などを追加する。

2. 食塩摂取制限とK/Caの積極的摂取

日本人の食塩摂取量は, 1995年以降年々減少し, 2004年は平均で10.7g/日となった。しかし, 高血圧の有病率は約30%で顕著な減少傾向にはなく, 肥満・メタボリックシンドロームによる高血圧の増加によって相殺されていると予測される。しかし, 食塩摂取に対して昇圧しやすい遺伝背景(食塩感受性)は日本人には高頻度に見られ, 高血圧予防の観点からは現在でも摂取過剰で, 食塩摂取量は150mg/kg/日未満とし, 15歳以上では10g/日未満が望ましいとされている(第6次改

定日本人の栄養所要量)。日本高血圧学会によるガイドライン(JSH2009)では, 高血圧では食塩摂取量は6g/日未満とすべきとされる。一方, 日本人の20歳以上の平均Ca摂取量は520mg/日, K摂取量は2,372mg/日, Mg摂取量は258mg/日である(2004年国民健康・栄養調査)。高血圧予防の観点からはこの数値以上の摂取が推奨され, 15歳以上のK摂取は3,500mg/日(Naの1/3以上)とされている(第6次改定日本人の栄養所要量)。

3. 禁煙

喫煙は1型および2型糖尿病腎症で, 続いて他の原発性糸球体疾患患者でも腎機能低下の進行因子であると報告された¹⁵⁾。特に中年以降の高血圧を合併する男性でその傾向が強いとされる。禁煙が原則である。

原疾患に応じたCKDの効率的早期発見法

CKDの早期診断・早期介入が治療成果の要因である。実地診療において, 診断の契機は次の3つが想定されるので, 各々を概述する。

1. 生活習慣病患者の定期的観察による

CKD 早期発見

糖尿病腎症の早期診断に関しては、アメリカ糖尿病学会 (ADA) と日本糖尿病学会のガイドラインにて尿中微量アルブミン定量による診断基準が示されている。ADA の基準 [Diabetes Care 27 (Suppl 1) : S79-S83, 2004] は、1型で診断5年後から毎年、2型では診断後毎年測定し、1日 30mg, 30 μ g/mg \cdot Cr, または 20 μ g/分以上である¹⁶⁾。また、夜間血圧測定でしか検出できない軽度な高血圧を含めると、高血圧が微量アルブミン尿に先行する場合があることも指摘され¹⁷⁾、受診ごとの血圧測定が勧められ、130/80mmHg が基準とされる。一方、最近の研究では、微量アルブミン尿の患者が必ずしも顕性蛋白尿に進行するわけではなく、約 1/3 は尿中アルブミンの正常化、また約 1/3 は微量アルブミン尿のまま持続する。さらに正常アルブミン尿の患者でもすでに腎機能が低下し、糖尿病腎症に特徴的な腎組織学的変化が少なからず (22%) 観察されるとも指摘された¹⁸⁾。したがって、糖尿病腎症の早期診断には微量アルブミン尿のみでなく、糖尿病患者の定期的な腎機能評価も必要である。臨床的な顕性腎症の診断は、顕性蛋白尿陽性、糖尿病罹病期間 (1型 10年, 2型 5年以上)、糖尿病性網膜症の共存で行われるが、確定診断は腎組織診断によるので、疑診例で治療判断が必要な場合は腎生検を考慮する。

慢性に管理されている高血圧患者に関しては、良性腎硬化症の発症は常に念頭において年単位の経過観察が必要である。腎硬化症のような血管性疾患の場合、腎機能低下が進行しても検尿所見が顕著ではないことがあるので、腎機能の同時観察も必須となる。通常、良性腎硬化症の診断は、非糖尿病・非メタボリックシンドロームの高血圧患

者の経過観察中に、小～中等量の蛋白尿 (アルブミン尿は保険診療の対象外) と軽度の腎機能低下によって臨床的に診断する。良性腎硬化症と臨床診断されたアフリカ系米国人の腎生検所見では、ほぼ全員に腎内最小動脈硬化所見が認められたことから、このような臨床的診断の妥当性があると考えられる¹⁹⁾。

すなわち、中高年の生活習慣病患者のスクリーニングが CKD の早期発見のために最も効率的である。糖尿病や高血圧など生活習慣病の早期発見と治療とが連動して、かかりつけ医など非腎臓専門医による原疾患治療 (血糖管理, 血圧管理) と定期的経過観察が重要である。

2. 健診による CKD のスクリーニング

検尿は血管性や間質性腎疾患の一部を除いた腎疾患の早期発見が可能な簡便な非侵襲的スクリーニング法である。特に慢性糸球体腎炎に代表される原発性腎疾患は、CKD3 の病期に至っても夜間尿など軽微な症状があるだけで自覚症状に欠けることが多いが、検尿による尿蛋白、尿潜血の定性反応が初期から陽性となることが通常である。慢性糸球体腎炎の 50% 以上を占める IgA 腎症の発見契機の 68.2% は健診による検尿異常であると報告された²⁰⁾。したがって、欧米に比較して慢性糸球体腎炎による透析導入が 3 倍程度多い日本では、検尿による CKD スクリーニングは重要である。検尿の項目では、蛋白尿の程度と腎不全の進行には強い相関があることが多くの臨床研究で実証されている^{21, 22)}。一方、血尿は尿路系悪性腫瘍のスクリーニングに重要であるが、腎不全の進行とは必ずしも相関しない。しかし、検尿のみで CKD のすべてをスクリーニングすることは不可能であり、良性腎硬化症などの血管疾患や慢性間質性腎炎などの尿細管・間質疾患を見逃す可能性

を示唆している。すなわち、CKDの早期発見のためには、定期健診における検尿と腎機能評価としてeGFRの両方が必要である。

3. 腎に関連する症状をもつ患者の診療連携

慢性腎疾患を想起させる自覚症状にてかかりつけ医、一般内科医を受診した場合、排尿異常〔頻尿、多尿、乏尿(無尿)〕、尿の異常(色調・混濁)、全身倦怠感、息切れ・呼吸困難、浮腫(脱水)、経過から二次性高血圧を想起させる高血圧、貧血などの症状があれば、腎疾患の存在を疑って、まず検尿とeGFRで腎疾患の有無を検索する。呼吸困難、浮腫など、肺浮腫、心不全が疑われる兆候があれば、胸部X線、心電図などを行い、緊急の透析治療の適応を判断する。その結果、CKD診療ガイドにおける専門医への紹介基準の蛋白尿0.5g/日、蛋白尿(+)と血尿(+)およびeGFR 50mL/min/1.73m²未満を満たす場合は腎臓専門医へ紹介する。また、緊急透析が必要であれば救急搬送するなどの非腎臓専門医と腎臓専門医の診療連携を日頃から構築することが重要である。

CKDの原疾患別の治療

1. IgA腎症のステロイド治療

腎疾患の発症機序、病態解明に基づく治療法が進歩し、CKDは早期診断によって、原疾患特異的な治療によって尿所見、腎機能、腎組織学的な寛解が可能となってきた。例えば、IgA腎症ではステロイド(パルス)療法(扁桃腺摘除併用)によって尿所見の消失(寛解)が期待され、腎機能低下を伴わない早期(血清Cr値0.8mg/dL以下)であれば約6割に達するが、腎機能低下時(血清Cr値1.9mg/dL以上)では2割以下であると報告された²³⁾。また、筆者らの検討では、IgA腎症では副腎皮質ステロイドによって、ステロイド療法1

年後に尿蛋白量減少と同時に糸球体硬化の組織学的改善を認めた²⁴⁾。したがって、IgA腎症では早期に腎生検による組織診断を行い、適応のある患者へのパルス療法を含むステロイド療法(扁桃腺摘除も併用)を実施することで、臨床的、組織学的寛解の可能性がある。

2. 糖尿病腎症の血糖管理

糖尿病腎症の発症・進展予防における血糖管理の重要性は、1型糖尿病でのDiabetes Control and Complications Trial (DCCT)、2型糖尿病でのわが国の熊本研究²⁵⁾、UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)などの臨床研究で証明され、腎症の発症・進行抑制のための血糖管理は空腹時血糖120mg/dL、食後2時間血糖170mg/dL、HbA_{1c} 6.5%未満とされている(糖尿病治療ガイド)。また、1型糖尿病の進行した腎症患者に対する膵臓移植による血糖パターンの正常化に伴い、10年後には糸球体の結節性病変が消失したとの報告もある²⁶⁾。その後の追試による確認はないが、進行した糖尿病腎症の組織学的な寛解の可能性を示唆している。さらに1型(DCCT)²⁷⁾と2型(UKPDS)²⁸⁾糖尿病とともに、強化療法による厳格血糖コントロール群と通常コントロール群では、それぞれ長期追跡によって、試験終了後17年または10年の血糖コントロールは両群同じとなったにもかかわらず、細小血管障害と大血管障害、および大血管障害への強化療法の効果はそれぞれ持続していた。すなわち、早期の厳格な血糖管理による血管合併症予防の効果は長期間持続する(遺産効果)ことが示唆され、その重要性が再認識された。

3. 降圧治療

2型糖尿病の大規模介入研究UKPDSでは、収縮期血圧10mmHgの降圧は、HbA_{1c} 0.9%の抑制よりも腎症を含む細小血管障害の発症を抑制

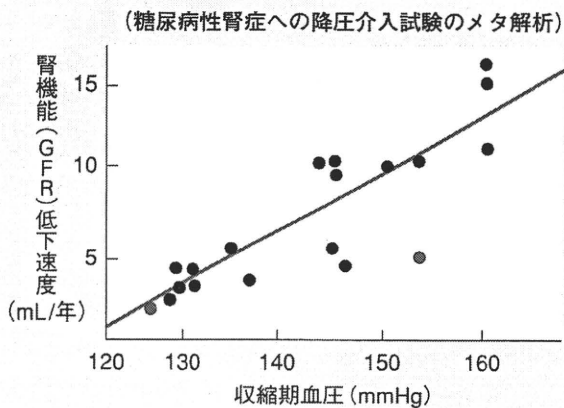


図3 糖尿病腎症に対する達成された収縮期血圧と腎機能低下速度の関係(文献32より改変して引用)
各点が1つの臨床研究の結果を示し、青は1型、赤が2型糖尿病による腎症への介入試験を表す。

(-37% vs -25%) したことから降圧の重要性が示されている^{29,30}。一方、2型糖尿病に対する介入研究(UKPDS)において、強化療法による厳格な血圧コントロール群と通常コントロール群は、試験終了後10年の長期追跡によって、血圧コントロールは両群同じとなり、心筋梗塞、末梢血管障害に対する強化療法の降圧効果も消失した。すなわち、血糖と異なり、血圧は持続的に管理する必要性が示唆された³¹。筆者らの糖尿病腎症患者への降圧介入臨床試験のメタ解析では、1型でも2型でも顕性糖尿病腎症において、少なくとも収縮期血圧125mmHgまでの降圧は腎機能(GFR)低下を抑制することが明らかである³²(図3)。腎硬化症を有するアフリカ系米国人を対象に、腎機能低下をエンドポイント(指標)にした降圧薬による介入研究でのCa拮抗薬群では平均血圧102~107mmHgの通常降圧群と比較して、92mmHg未満の降圧強化群において末期腎不全+死亡(51%減少)、末期腎不全(54%減少)が有意に低下した(AASK研究サブ解析)³³。さらに1,860人の非糖尿の腎機能低下を示す高血圧患者を対象にした無作

為比較試験(RCT)のメタ解析は、収縮期血圧130mmHg未満で末期腎不全や血清Cr値の2倍化が抑制された³⁴。蛋白尿が1g/日以上 of CKD患者では、125/75mmHg(平均血圧92mmHg)以下のより強い降圧においてより強い腎保護効果が示された³⁵。これらの多くのエビデンスを踏まえて、日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン2009年版(JSH2009)」では、糖尿病と慢性腎疾患を合併した高血圧患者は、血圧の程度によらず最も高リスク(リスク第三層)に層別化され、降圧目標は130/80mmHg未満、1g/日以上の蛋白尿を呈するCKD患者では125/75mmHg未満を降圧目標に、生活習慣改善と同時に薬物療法を開始すべきとされた。

降圧薬の種類については、CKDにおける降圧薬使用の目的は、①降圧目標の達成、②レニン-アンジオテンシン系(RAS)の抑制、③尿中アルブミン・尿蛋白排泄量の減少であり、これらの要求を満たすことが疫学的に証明されているRAS阻害薬(ACE阻害薬:ACE-I, アンジオテンシン受容体拮抗薬:ARB)が第一選択薬とされる。1型、2型糖尿病腎症の臨床研究において、各病期におけるRAS抑制薬の降圧作用とは独立の蛋白尿減少作用および腎機能低下抑制作用と心血管イベントの抑制効果も多くの臨床研究で証明されている。アルブミン尿は腎保護と心血管イベント抑制の指標で、糖尿病腎症の場合は30mg/g・Cr未満が基準である。降圧目標が達成されない場合は、長時間作用型Ca拮抗薬、利尿薬の併用が推奨されている。最終的に降圧目標と尿蛋白・尿アルブミン量の目標達成に至る治療計画がJSH2009に示されている(図4)。

十分な降圧とRAS抑制の普及により、慢性進行性と考えられていた糖尿病腎症が、1型、2型

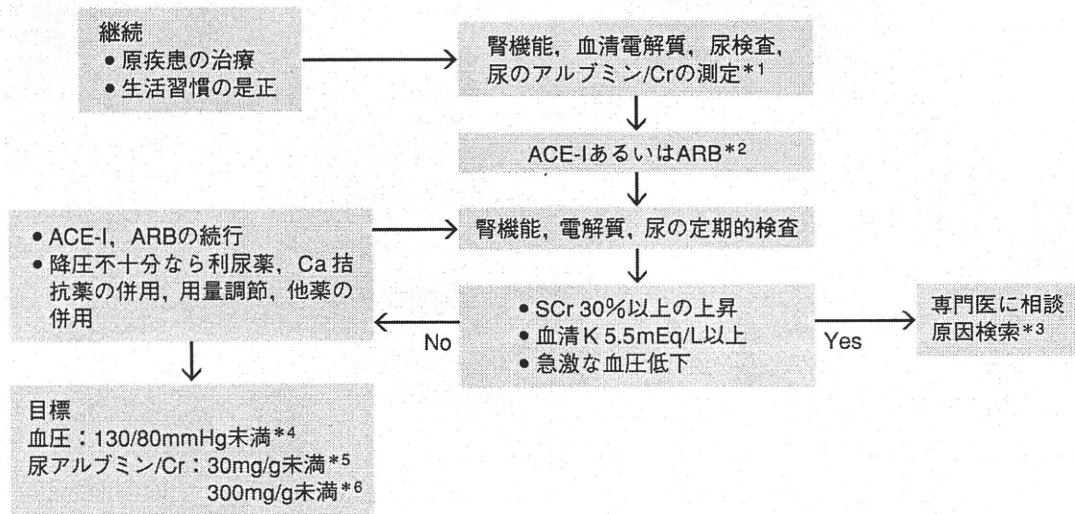


図4 慢性腎臓病(CKD)を合併する高血圧の治療計画(JSH2009より引用)

- *1 尿アルブミンの測定は保険診療上、「糖尿病腎症疑い」でのみ認可されている。それ以外では尿蛋白を測定する。
- *2 血清クレアチニン値(SCr)2.0mg/dL以上では少量より投与開始
- *3 原因：腎動脈狭窄、NSAID、心不全、脱水、尿路異常など
- *4 尿蛋白1g/日では血圧125/75mmHg未満
- *5 糖尿病腎症
- *6 糸球体腎炎

を問わず、微量アルブミン期(2期)からは約50%、顕性蛋白尿期(3期)からも20~30%が寛解(remission)や退縮(regression)することが多く報告されてきた³⁶⁾。このような腎保護と同時に、ARB投与による6か月後の蛋白尿減少率と相関して心血管イベントも減少したと報告³⁷⁾された。また、中国の3,773人の2型糖尿病患者の観察(平均35.8月)で、7年間の累積死亡率は正常アルブミン尿7.1%、微量アルブミン尿10.8%、顕性蛋白尿21.7%であるが、ACE-Iの使用者は全体で相対危険度0.41(95%CI, 0.29~0.58)で、相対危険度の低下は正常アルブミン尿0.76(0.31~1.87)、微量アルブミン尿0.32(0.16~0.65)、顕性蛋白尿0.20(0.13~0.33)であったことは、アルブミン尿の程度が高いほどRAS抑制薬は効果が顕著であることを示唆する³⁸⁾。

一方、黒人の腎硬化症を対象としたAASK試験

においては、蛋白尿の程度が腎機能低下の独立した危険因子であり、ACE-I(ラミプリル)はCa拮抗薬やβ遮断薬に比較して、有意に蛋白尿を減少させ、腎機能の低下が抑制されたが、顕性蛋白尿が陰性の患者でのACE-Iの優位性は証明されなかった³⁹⁾。また、CKD患者におけるRAS抑制薬の腎機能低下抑制(腎保護)における優位性を検定したメタ解析の結果は、降圧が達成された場合のみRAS抑制薬の優位性が示され、腎硬化症を含むCKDの腎保護には降圧目標の達成が一義的に重要であると考えられる⁴⁰⁾。一方、高リスク高血圧患者を対象としたLIFE試験において、RAS阻害薬は蛋白尿・アルブミン尿の減少と心血管イベントの予防についてはCa拮抗薬やβ遮断薬に比較して優位であることが証明されている⁴¹⁾。しかし、高リスク高血圧患者を対象とした大規模なRCTであるALLHAT試験では、利尿薬、ACE-I、

CKD治療法	CKD0	CKD1	CKD2	CKD3	CKD4	CKD5
1. 原疾患治療		血糖管理・IgA腎症の扁桃・パルス療法など				
2. 血圧管理	随時血圧130/80mmHg未満		蛋白尿1g/日以上；血圧125/75mmHg未満			
3. RAS抑制薬	[適用範囲を示す図]					
4. 蛋白制限食			蛋白1.0~1.2g/kg	0.8~1.0g/kg	0.6~0.8g/kg	1.0~1.2g/kg
5. 禁煙・節酒	[適用範囲を示す図]					
6. 貧血の改善					Hb 11~12g/dL	
7. Ca/P管理				JSDTガイドライン		
8. 活性炭					[適用範囲を示す図]	
9. statin使用	LDL-C 120mg/dL未満	中性脂肪 150mg/dL未満	HDL-C 40mg/dL以上	nonHDL-C 130mg/dL未満		

図5 慢性腎臓病(CKD)対策の集学的強化治療(概念図)

各カラムのclosedの部分以外の治療は適宜適応を判断する。カラムの中の数値は現存の各ガイドラインにおける目標値を示す。

Ca拮抗薬は基礎の腎機能にかかわらず、腎機能低下抑制および心血管イベント予防の効果は同等であった⁴²⁾。また、RAS阻害薬では高血圧やCKD患者に高頻度に合併するインスリン抵抗性の改善や糖尿病の新規発症の抑制も証明されている。すなわち、高血圧性腎硬化症に関しては、RAS抑制薬の降圧とは独立した腎保護効果は蛋白尿陽性の場合にのみ証明され、心血管イベントの発症予防の確証はないが、糖尿病の新規発症は抑制する。これらの総合的判断から、腎硬化症を含むCKDに対してはRAS抑制薬が第一選択とされている。

4. 糖尿病腎症の集学的強化療法

英国での2型糖尿病4,585人の前向き観察研究(UKPDS35)では、すべての糖尿病合併症はHbA_{1c}が正常化する(6.0%未満)まで直線的に低下し、HbA_{1c}の1%の低下で腎症を含む細小血管障害は37%(33% to 41%, $p < 0.0001$)危険度が減少す

るが、心筋梗塞は14%(8% to 21%, $p < 0.0001$)しか減少しない⁴³⁾。すなわち、2型糖尿病の大血管障害は血糖管理のみでは完全には抑制されず、多くの患者で基礎病態としてインスリン抵抗性が存在し、高血圧、高脂血症などの古典的な危険因子の合併が多く、これらの病態に対する治療も必要であることを示唆する。糖尿病患者に従来からの血糖・血圧・RAS抑制薬の使用に加えて、厳格な生活改善による体重管理やスタチンを中心とする薬物療法によって血清脂質管理を強力実行して、さらにアスピリンも併用するという集学的強化治療(multi-factorial intensive therapy)を医師、管理栄養士、看護婦、心理療法士の連携によるチーム医療として実践(平均7.8年)することにより、強化療法群で腎症などの細小血管障害と同時に大血管障害の抑制がより高いことがSteno-2研究で証明され⁴⁴⁾、その後の経過観察(平均5.5年)でも

血糖、血圧は強化療法群、通常療法群で同程度になったにもかかわらず、心血管死(ハザード比, 0.43; 95% CI, 0.19 to 0.94; $p=0.04$), 心血管イベント(0.41; 95% CI, 0.25 to 0.67; $p<0.001$)および末期腎不全への進行, 網膜光凝固療法の必要性も有意の低下が継続していたと最近報告された⁴⁵⁾。すなわち, 高リスクの2型糖尿病患者への生活習慣改善と薬物を併用した厳格な治療目標を設定した集約的強化療法の心血管イベント抑制や生命予後に対する効果は長期間持続することが示唆され, 集約的強化療法が今後の治療の基本と考えられる(図5)。

おわりに

CKDは日本でも頻度が10%以上と高く(common), 末期腎不全と心血管イベント・死亡の主要な要因として危険な病態(harmful)であり, その対策は現在の日本の重要課題の1つである。CKDの原疾患は多様であるが, 日本社会の西欧化による肥満傾向を基盤とした生活習慣病が主たる予防可能な病因である。したがって, CKDの予防は生活習慣病対策と一環となったものであるべきである。

CKDの治療には検尿と血清Cr測定に基づくeGFRによる早期発見による早期介入が重要である。治療法は原疾患に対する治療と共通の腎保護・腎不全病態の改善を目的とした治療, そして動脈硬化危険因子に対する治療を組み合わせた集約的強化療法が基本となる。このような治療の進歩により, CKDは進行抑制のみならず, 寛解も可能となったが, さらなる治療法の開発のための基礎・臨床研究が望まれる。特に優性遺伝疾患である多発性嚢胞腎や他の原疾患治療のさらなる進歩など医学的研究の成果が期待される。

文献

- 1) Irie F, Iso H, Sairenchi T, 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
- 2) Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, et al: Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population; The Hisayama Study. *Kidney Int* 68: 228-236, 2005
- 3) Ogihara T, Nakao K, Fukui T, et al: Effects of candesartan compared to amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks; Candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. *Hypertension* 51: 393-398, 2008
- 4) Matsuo S, Imai E, Horio M, et al: The collaborators for developing Japanese equation for estimating GFR; Revised equations for estimating glomerular filtration rate (GFR) from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* (in press)
- 5) Imai E, Horio M, Watanabe T, et al: Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in Japanese general population. *Clin Exp Nephrol* (in press 2009)
- 6) Wu AY, Kong NC, de Leon FA, et al: An alarmingly high prevalence of diabetic nephropathy in Asian type 2 diabetic patients; The MicroAlbuminuria Prevalence (MAP) Study. *Diabetologia* 48: 17-26, 2005
- 7) Imai E, Horio M, Yamagata K, et al: Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population; A longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res* 31: 433-441, 2008
- 8) Munakata M, Nunokawa T, Yoshinaga K, et al: Brachial-ankle pulse wave velocity is an independent risk factor for microalbuminuria in patients with essential hypertension; A Japanese trial on the prognostic implication of pulse wave velocity (J-TOPP). *Hypertens Res* 29: 515-521, 2006
- 9) Hallan SI, Dahl K, Oien CM, et al: Screening strategies for chronic kidney disease in the general population; Follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 333: 1047, 2006
- 10) Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, et al: Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population; The Hisayama Study. *Am J Kidney Dis* 48: 383-391, 2006
- 11) Tozawa M, Iseki C, Tokashiki K, et al: Metabolic syndrome and risk of developing chronic kidney disease in Japanese adults. *Hypertens Res* 30: 937-943, 2007
- 12) Kawamoto R, Kohara K, Tabara Y, et al: An association between metabolic syndrome and the estimated glomerular filtration rate. *Intern Med* 47: 1399-1406, 2008
- 13) 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
- 14) Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al: The metabolic syndrome; Prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Int Med* 163: 427-436, 2003
- 15) Righetti M, Sessa A: Cigarette smoking and kidney involvement. *J Nephrol* 14: 3-6, 2001
- 16) Hallan SI, Dahl K, Oien CM, et al: Screening strategies for chronic kidney disease in the general population; Follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 333: 1047, 2006

- 17) Lurbe E, Redon J, Kesani A, et al : Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 347 : 797-805, 2002
- 18) Caramori ML, Fioretto P, Mauer M : Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients ; An indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes* 52 : 1036-1040, 2003
- 19) Fogo A, Breyer JA, Smith MC, et al : Accuracy of the diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African Americans ; A report from the African American Study of Kidney Disease (AASK) Trial—AASK Pilot Study Investigators. *Kidney Int* 51 : 244-252, 1997
- 20) Koyama A, Igarashi M, Kobayashi M : Natural history and risk factors for immunoglobulin A nephropathy in Japan ; Research Group on Progressive Renal Diseases. *Am J Kidney Dis* 29 : 526-532, 1997
- 21) Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, et al : Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 63 : 1468-1474, 2003
- 22) Eiro M, Katoh T, Kuriki M, et al : The product of the duration and amount of proteinuria (proteinuria index) is a possible marker for glomerular and tubulointestinal damage in IgA nephropathy. *Nephron* 90 : 432-441, 2002
- 23) Hotta O, Miyazaki M, Furuta T, et al : Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 38 : 736-743, 2001
- 24) Kuriki M, Asahi K, Asano K, et al : Steroid therapy reduces mesangial matrix accumulation in advanced IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 18 : 1311-1315, 2003
- 25) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al : Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus ; A randomized 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28 : 103-117, 1995
- 26) Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, et al : Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 339 : 69-75, 1998
- 27) Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al : Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group ; Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353 : 2643-2653, 2005
- 28) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al : 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359 : 1577-1589, 2008
- 29) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352 : 854-865, 1998
- 30) UK Prospective Diabetes Study Group : Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes ; UKPDS 38. *BMJ* 317 : 703-713, 1998
- 31) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al : Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359 : 1565-1576, 2008
- 32) Baba T, Neugebauer S, Watanabe T : Diabetic nephropathy ; Current understanding in the link between hypertension and diabetic nephropathy and up-to-date pharmacological management of nephropathy in diabetic patients. *Drugs* 54 : 1197-1234, 1997
- 33) Contreras G, Greene T, Agodoa LY, et al : African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group Investigators ; Blood pressure control, drug therapy, and kidney disease. *Hypertension* 46 : 44-50, 2005
- 34) Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al : AIPRD Study Group ; Progression of chronic kidney disease ; The role of blood pressure, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition—A meta-analysis. *Ann Int Med* 139 : 244-252, 2003
- 35) Lively AS, Greene T, Beck GJ, et al : Modification of Diet in Renal Disease Study Group ; Dietary protein restriction and progression of chronic renal disease—What have all of the results of the MDRD study shown? *J Am Soc Nephrol* 10 : 2426-2439, 1999
- 36) Araki S, Haneda M, Sugimoto T, et al : Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 54 : 2983-2987, 2005
- 37) de Zeeu W, Remuzzi G, Parving HH, et al : Albuminuria ; A therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 110 : 921-927, 2004
- 38) So WY, Ozaki R, Chan NN, et al : Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on survival in 3,773 Chinese type 2 diabetic patients. *Hypertension* 44 : 294-299, 2004
- 39) Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al : African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group ; Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis—A randomized controlled trial. *JAMA* 285 : 2719-2728, 2001
- 40) Casas JP, Chua W, et al : Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes ; Systematic review and meta-analysis. *Lancet* 366 : 2026-2033, 2005
- 41) Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al : Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? ; The LIFE study. *Diabetes Care* 29 : 595-600, 2006
- 42) Rahman M, Pressel S, Davis BR, et al : ALLHAT Collaborative Research Group ; Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 144 : 172-180, 2006
- 43) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al : Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) ; Prospective observational study. *BMJ* 321 : 394-395, 2000
- 44) Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al : Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348 : 383-393, 2003
- 45) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al : Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358 : 580-591, 2008

健診で発見されず薬剤で腎機能が増悪した高齢者のCKD

福島県立医科大学腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科
*教授

はやし 林 義満
わたなべ つし 毅
*渡辺

- 高齢者や女性は筋肉量が少なく、血清クレアチニン (SCr) で腎機能を評価することは困難なため、eGFR で評価することがCKDの早期発見に重要である。
- 高齢者のeGFRや循環血漿量の低下例では、腎機能に応じた薬剤投与量・投与方法の変更と投与後の腎機能経過観察が必要である。
- CKD患者の降圧目標は、130/80mmHg (蛋白尿1g/日以上の場合、125/75mmHg) 未満である。
- CKDは心血管イベントの危険因子であり、冠動脈危険因子の管理が必要である。

ケースから診る CKD診療法

vol. 7

症例

【78歳、女性】

主訴：食欲不振、全身倦怠感、多尿。

現病歴：近医で10数年前から高血圧の治療を受けていた。Ca拮抗薬（アムロジピン5mg/日）を服用し、診察室（随時）血圧は140/70mmHg程度で推移していた。健診は毎年受診しており、一昨年、昨年と血液検査および尿検査の異常は指摘されなかった（一昨年の血清クレアチニン値 (SCr) は0.9mg/dl）。

近医整形外科で、昨年から変形性膝関節症の疼痛に対して消炎鎮痛薬（ロキソプロフェン180mg/日/分3）、数カ月前から骨粗鬆症にビタミンD製剤（アルファカルシドール1μg/日/分1）が処方されていた。

2〜3週間前から、夜間に数回トイレに起きるようになり、食欲不振、全身倦怠感が出現したため当院を受診した。

家族歴：父が高血圧、脳卒中で

死亡。

生活歴：喫煙、飲酒癖ないが、高塩食を好む。

身体所見：身長145cm、体重40kg、血圧134/62mmHg、脈拍98/分。舌の乾燥を認め、皮膚ツルギールの低下を認めた。胸腹部に特記すべき異常所見なし。下腿の圧痕浮腫は認めない。

検査所見：WBC 8100/μl、RBC 380×10⁴/μl、Hb 13.5g/dl、Ht 36%、PLT 29×10⁴/μl、TP 6.1g/dl、Alb 3.0g/dl、BUN 40mg/dl、Cr 1.7mg/dl、UA 8.5mg/dl、Na 136mEq/l、K 5.0mEq/l、Cl 100mEq/l、Ca 10.2mg/dl、P 5.4mg/dl、TC 192mg/dl、HDL-C 38mg/dl、TG 182mg/dl、PG 98mg/dl、HbA_{1c} 4.9%、CRP 0.4mg/dl、尿蛋白(±)、尿潜血(一)、尿沈渣RBC 0〜1/HPPF、円柱(一)。

腹部超音波検査：両腎の委縮を認めるが、腎実質内石灰化や水腎症は認めず。

症例の解説

腎機能の評価では、一昨年の健診において $SCr 0.9 \text{ mg/dl}$ で、尿所見異常なし。一応は基準値以下であるが、日本人用推算式による推算糸球体濾過量 (eGFR) は $46.4 \text{ ml/分/1.73m}^2$ となり、CKD ステージ 3 (GFR 中等度低下: $30 \sim 59 \text{ ml/分/1.73m}^2$) に入る。

当院受診時の eGFR は、 $23.0 \text{ ml/分/1.73m}^2$ と、さらにステージ 4 (GFR 高度低下: $15 \sim 29 \text{ ml/分/1.73m}^2$) に低下していた。特に、ごく最近に食欲不振、全身倦怠感などの症状が出現していることから、比較的急性の腎機能低下の増悪が予測される。

基礎にある CKD の原疾患としては、尿所見に大きな異常はないことから糸球体疾患は否定的である。長期の高血圧歴があり、超音波検査による両腎の皮質の委縮と表面の不整 (楔状の変化) から、腎硬化症が疑われる。しかし、最近の比較的急性の腎機能低下は、消炎鎮痛薬 (NSAIDs) による薬剤性腎障害の関与も否定できない。

理学的に脱水の所見 (舌の乾燥、皮膚ツルゴールの低下)、 BUN / Cr 比の上昇 ($40 / 1.7 \sim 10$) からは、腎前性腎機能低下の要素が考えられる。また、血清 Ca 値は血清 Alb で補正すると「補正 Ca 値」血清 Ca 値 $10.2 + (4.0 - \text{血清 } Alb \text{ 値 } 3.0) \times 11.2 \text{ mg/dl}$ の高 Ca 血症が存在する。高 Ca 血症による尿細管障害 (尿濃縮力障害) に起因する多尿、間質障害によって

脱水を来し、腎機能低下を増悪している可能性もある。高 Ca 血症の原因は、腎機能低下時のビタミン D 製剤の相対的な過剰投与の可能性が高いので、尿中 Ca 排泄量、血清 PTH 値、血清 $PTHrP$ 値などは測定せず、ビタミン D 製剤を中止して、経過を見ることがした。脱水の補正、腎機能低下・増悪の病因解明のため、入院治療とした。

また、Friedewald の式 ($LDL-C = TC - HDL-C - 0.2 \times TG$) で計算した $LDL-C$ は、 118 mg/dl と CKD 診療ガイドにおける目標値以下であるが、 $non-HDL-C$ ($TC - HDL-C$) は 154 mg/dl と若干高値である。食事療法 (減

塩食、低蛋白食、動物性脂肪制限) と降圧薬としての ARB (抗炎症作用が報告) の効果を期待して、3カ月経過観察とした。

経過

生食塩水を基本とした補液による脱水の補正を行ったところ、食欲不振や全身倦怠感も消失し、1週間後には $SCr 0.9 \text{ mg/dl}$ 、 $K 4.0 \text{ mEq/l}$ 、 $Ca 8.9 \text{ mg/dl}$ と低下した。一方、血圧は徐々に上昇し、 $150 / 80 \text{ mmHg}$ 程度となり、携帯型自動血圧計 (ABPM) によると、午前7時ごろがピークで $160 / 90 \text{ mmHg}$ 程度と高値であった。

塩分制限 (6 g/日) と ARB を追加して、退院時には早朝 (起床時) 血圧は $130 / 70 \text{ mmHg}$ と改善された。ARB の追加後には SCr は 1.0 mg/dl へ若干上昇したが、それ以上の増悪や高 K 血症は認めず、2週間後に退院とした。

また両膝痛が強く、消炎鎮痛薬の再開を希望していたため、湿布による治療を基本とし、NSAIDs は症状の強い時のみの頓服として再開、ビタミン D 製剤も $0.25 \mu\text{g/}$

日に減量して再開した。その後高 K 血症、高 Ca 血症は出現していない。

3カ月後、 $TC 176 \text{ mg/dl}$ 、 $HDL-C 42 \text{ mg/dl}$ 、 $TG 148 \text{ mg/dl}$ ($non-HDL-C 134 \text{ mg/dl}$)、 $UA 7.2 \text{ mg/dl}$ とほぼ目標値 (130 mg/dl) を達成し、食事療法も遵守されていると判断し、治療継続とした。

病態の解説

本症例のように、高血圧合併の CKD (腎硬化症) では、CKD と診断されたら、随時血圧で $130 / 80 \text{ mmHg}$ 、蛋白尿 1 g/日 以上で $125 / 75 \text{ mmHg}$ 未満 (家庭血圧では、それぞれ 5 mmHg 低い血圧) を降圧目標に、生活習慣改善と同時に RAS 阻害薬を中心とする降圧薬投与を開始するとされる。RAS 阻害薬開始当初は急性腎不全、高 K 血症に注意し、降圧目標を達成するまで、 Ca 拮抗薬、利尿薬を随時追加する。

治療効果は、蛋白尿 (アルブミン尿)、腎機能 (eGFR) と血糖、脂質、禁煙状況や大血管障害検査指標 (頸動脈超音波による IMT、

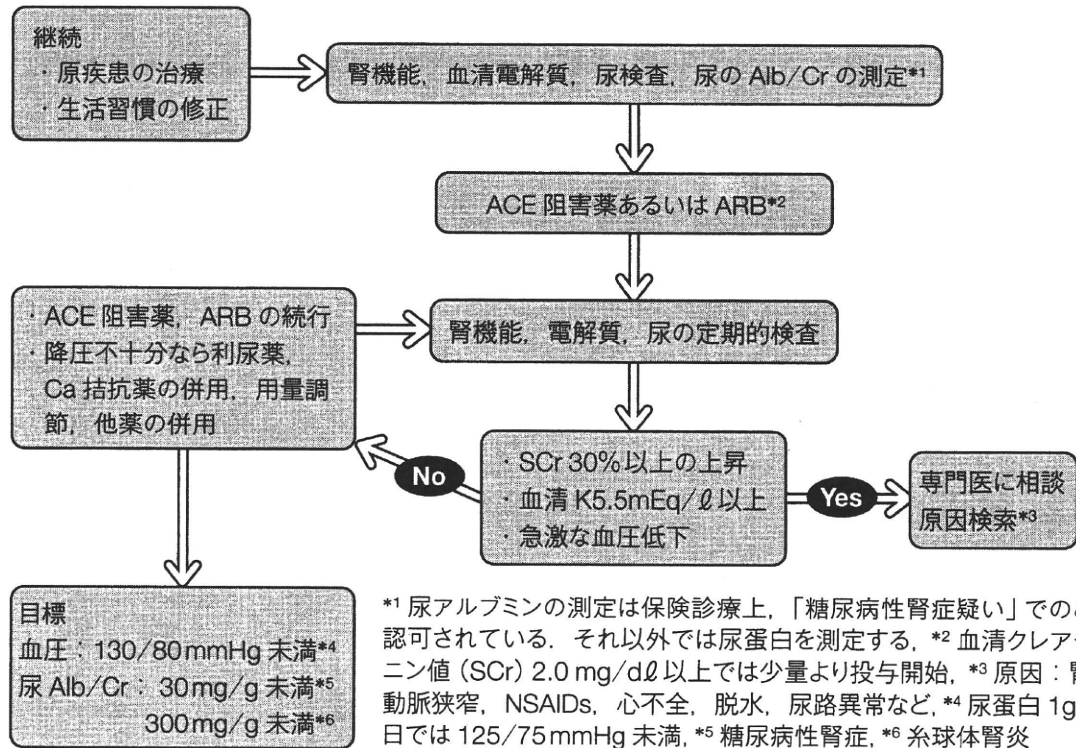


図1 CKDを合併する高血圧の治療計画

PWV/CAVIなどで評価する。本症例では、SCrが一般的な基準値以下であったことから、CKDとしての認識がなく、Ca拮抗薬によって随時血圧は、高血圧の基準値である140/90 mmHgであり低いことで満足されていた。また、高齢のCKD患者では注意を要する腎毒性の可能性のある薬剤(NSAIDs)の投与量や、活性型ビタミンD製剤による高Ca血症への注意が疎かになったと考えられる。すなわち、高血圧患者では常にCKDの合併に留意し、検尿とeGFRによる早期発見の重要性が再認識された症例である(図1)。

冠動脈危険因子の管理に関しては、本症例では血糖は基準値内で喫煙癖はなく、軽度の脂質代謝異常(高TG血症)があるのみである。日本動脈硬化学会の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン(2007年版)」では、動脈硬化惹起性(悪玉)のLDL-CをTCに代わる主な治療指標としている。LDL-C値は、TGが400 mg/dl未満の場合は、Friedewaldの式による推算値が用いられてきた。

脂質異常症を伴う腎疾患患者は、少なくとも「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」におけるカテゴリーIIIの脂質管理目標値(LDL-C 120 mg/dl未満、HDL-C 40 mg/dl以上、TG 150 mg/dl未満)を目標とすべきと考えられる。

一方、CKDのリポ蛋白代謝異常の特徴はVLDL、IDL、レムナントリポ蛋白、small dense LDLなどTGを多く含む動脈硬化惹起性の異常なリポ蛋白の増加を反映するTGの上昇とHDL-Cの低下であり、これらは炎症や低栄養との関連が示唆されている。non-HDL-Cは、これらのリポ蛋白代謝異常を反映し、心血管イベント・予後の判定に対する有用性が示唆されている¹⁾。CKDに対する日本における基準値は明記されていないが、米国のガイドライン(K/DOQI)では、130 mg/dl未満とされ、低下作用が証明されている薬物はHMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)である。

本症例では、Friedewaldの式で計算したLDL-Cは118 mg/dl

表1 高齢者に多い腎疾患

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

(文献²⁾より)

dlと目標値以下であるが、non-HDL-Cは154mg/dlと若干高値である。スタチンの保険適用は高(LDL)コレステロール血症であり、本症例は適用でない。一方、食事療法(減塩食、高カロリー・低蛋白食、動物性脂肪制限)やRAS阻害薬、チアゾリジンには抗炎症作用が報告されており、病態改善が期待でき、事実本症例でも効果的であった。

◆原疾患別の治療

CKDは、原疾患として是一次性、二次性の多数の腎疾患からなる疾患群である。末期腎不全や心血管イベントの予防では共通点があるが、CKD発症予防や治療は原疾患に特異的な面が多く、その確かな診断が重要である。本症例のような高齢者では、若年者とは

腎疾患の発症頻度が異なる点を考慮すべきである(表1)。本症例では、長期にわたる高血圧歴、超音波検査による両腎の皮質の委縮と表面の不整(楔状の変化)から、臨床的に腎硬化症と診断した。

腎疾患の確定診断には、原則として腎生検による組織学的検査が必要である。しかし、本症例のように腎機能低下や腎萎縮が進んだ場合は、得られる情報も期待できず、治療方針を立てるのにも役立たないので、腎生検の適応はないと考えられる。

本症例の原疾患と考えられる腎硬化症、腎機能の増悪に關与したと考えられるNSAIDs、高Ca血症による腎障害の病態について概説する。

①腎硬化症

腎の細動脈硬化を基礎病変とするが、広義には高血圧による腎の大血管障害による腎障害(虚血性腎症)も含む。長期の高血圧歴が腎機能低下や尿異常所見に先行する。尿蛋白は陰性か軽度(0.5g/g・Cr以下、定性では±程度)、尿沈渣には異常を認めないことが多い。顕著な尿の異常所見を認め

る場合には、他の腎疾患の合併を疑い腎生検を含む診断法を考慮すべきである。同時に高血圧性の眼底変化や心肥大を伴うことが多い。病理学的には、小葉間動脈や輸入細動脈は内膜肥厚による内腔の狭小化を呈する。その結果、尿管間質の委縮、さらに糸球体の虚血性硬化や残存糸球体の肥大を起す。腎動脈主幹部やその分枝は、粥状硬化や石灰化による虚血性腎症では楔状の腎表面の委縮を特徴とする³⁾。

治療は、前述のように厳密な24時間にわたる血圧管理が根本で、第一選択薬は蛋白尿(アルブミン尿)抑制作用を持つRAS阻害薬である。高齢者に多い動脈硬化による両側の腎動脈狭窄などでは、RAS阻害薬の使用で急性腎不全や高K血症が発症することがあるので、処方後は2〜4週以内にSCr、K値を確認すべきである⁴⁾。動脈硬化の併存はほとんどの症例で認め、他のCKD以上に、脂質管理、禁煙や肥満の是正などの血管保護的な治療が重要である。

②NSAIDsによる腎障害

薬剤性腎障害の原因としては、

抗菌薬、NSAIDs、抗腫瘍薬、抗リウマチ薬の順に頻度が高いが、NSAIDsは非処方薬（OTC薬）としても使用され、使用頻度が高く連用される傾向があり、最も注意が必要である。

NSAIDsはシクロオキシゲナーゼ（COX）を阻害し、アラキドン酸からのプロスタグランジン（PG）産生を低下させる作用により、鎮痛・解熱作用を示す。腎臓での主たるPG作用は、血管拡張による腎血流増加や尿細管作用による利尿効果である。特に、脱水、腎不全（CKD）、心不全や肝硬変などによる腎循環血漿量の減少時には、PGが腎血流量維持（腎保護）に重要である。このような病態におけるNSAIDsの使用は、腎血流量減少によって腎機能障害を惹起する可能性がある。また、NSAIDsによる尿細管間質性

腎炎の可能性もあり、臨床経過や尿沈渣による膿尿、好酸球尿、Gaシンチグラムや必要に応じた腎生検による組織学的検査などで鑑別する必要がある。

一般に、NSAIDsのCOX阻害作用は容量依存性であり、CKD

患者で使用する際は、低用量とし、連用は避けるべきである。血行動態作用によるNSAIDsの腎障害は、早期ならば薬剤中止で可逆的に回復する⁵⁾。急性尿細管間質性腎炎では、副腎皮質ステロイド薬の使用を検討する。本症例では、薬剤の中止と脱水の是正で腎機能は可逆的に回復している。

③高Ca血症による腎障害

高Ca血症は、ある程度高値となると、尿の濃縮障害による多尿、食欲不振から脱水となり、脱水が高Caを悪化させる悪循環に陥る。脱水による腎前性腎不全だけでなく、ある程度高度な高Ca血症（12~15mg/dl）では、直接の腎血管収縮による可逆的な腎障害⁶⁾や微小な結石による尿細管閉塞を惹起する。特に、CKDなどの腎血流低下状態では高Ca腎障害を生じやすい。

治療は、脱水補正・Ca利尿を目的とする補液やビスホスホネート製剤の使用であるが、緊急時には血液透析が必要な場合もある。本症例と異なり高Ca血症の原因薬剤の使用が確認できない場合は、原発性副甲状腺機能亢進症、多発性

骨髄腫や他の悪性腫瘍、サルコイドーシスなどの肉芽腫性疾患などの鑑別が必要である。

総括

本症例は、高齢者の高血圧患者で、健診では検尿異常が顕著でなく、SCrも基準値内（正常高値）であったためCKDと診断されなかった。降圧目標、第一選択薬の面で「高血圧治療ガイドライン」に沿った治療が行われず、薬剤投与の際の腎障害に対する留意が不足したと考えられる。この点で、高血圧患者におけるCKDの早期発見のための定期的な検尿とeGFRによる腎機能評価の重要性が再認識された。

CKDの治療には原疾患の診断が重要である。検尿は、診断の第一歩であるが、CKDでも尿所見がないか軽微なことが珍しくない。特に本症例のように、高齢者では加齢による腎機能低下に加えて、腎硬化症、虚血性腎症（血管性腎障害）・薬剤性腎障害（尿細管間質性腎障害）が多い。そのほかに泌尿器科疾患による腎後性腎不全などの頻度が高い。

また、CKDでは薬剤の処方に当たって、腎排泄性の薬物では腎機能に応じた変更が必要である。本症例のように、本来肝排泄性の薬物でも腎毒性の可能性が予測されるものは、特に高齢者では可能な限り少量の使用を心掛け、腎機能や電解質の経過観察が必要である。また、CKDの治療の目的は、腎保護のみならず、心血管イベントの予防であるので、高血圧、糖代謝異常、脂質代謝異常、喫煙対策が必須であり、CKDにおけるそれらの病態の特徴と治療目標値を理解して対処すべきと考える。

参考文献

- 1) Nishizawa Y, et al: *Kidney Int* 63 (Suppl 84): S117, 2003.
- 2) 日本腎臓学会編: *CKD診療ガイドライン*, 東京医科歯科大学, 2007.
- 3) Harvey JM, et al: *Lancet* 340 (8833): 1435, 1992.
- 4) Madhavan S, et al: *Lancet* 345 (8952): 749, 1995.
- 5) Huerta C, et al: *Am J Kidney Dis* 45 (3): 531, 2005.
- 6) Lins LE: *Acta Med Scand* 203 (4): 309, 1978.

①高齢者、特に本症例のごとく小柄な女性では、筋肉量が少なくSCrで腎機能を評価するのは困難である。尿所見の異常がない場合でもeGFRで評価することがCKDの早期発見に重要である。

②CKDの原疾患としては、尿所見の異常を伴わず、eGFRの低下がある場合には、脱水による腎前性腎不全、水腎症などの閉塞性腎障害（腎後性腎不全）が否定された場合、腎性腎不全としては血管性疾患または尿細管間質性腎障害の鑑別を行うべきである。

③高齢者では一般に腎血流量が低下しており、特にeGFR低下例や循環血漿量の低下した状態では、腎機能に応じた薬剤投与量、投与方法の変更

と、投与後の腎機能経過観察が必要である（「CKD診療ガイド」p88～102の「付表：腎機能低下時の薬剤投与量」を参照²⁾）。本症例で使用していたNSAIDsや活性型ビタミンD製剤は、一般には腎排泄性ではないため腎機能低下時にも減量を必要としない薬剤とされる。

しかし本症例では、NSAIDsによる腎障害とビタミンD製剤による高Ca血症が尿濃縮力障害、多尿を惹起し、それによる脱水（腎前性腎機能低下）がさらに高Ca血症を増悪させる悪循環を呈した可能性がある。すなわち、腎毒性を有する薬剤（NSAIDsなど）は、常用量でも高齢のCKD患者では腎機能を増悪させる可能性

がある。

高齢のCKD患者では、これらの薬剤を開始したら、腎機能や血清電解質（Ca、P、Na、K、Cl）の経過観察を要する。この時、血清Ca値の評価には、血清ALPによる補正Ca値の算出が必要であることも留意すべきである。

④「高血圧治療ガイドライン」（JSH2009）では、CKD患者の随時血圧の降圧目標は130/80mmHg未満（1日1g以上の蛋白尿の場合）は、125/75mmHg未満）であり、降圧薬としてはRAS阻害薬（ARB、ACE阻害薬）が第一選択薬となっている。

早朝高血圧や夜間高血圧はCKDを悪化させる因子であ

り、携帯型自動血圧計（ABPM）または起床時や就寝前の自己測定による家庭血圧が診断に重要である。

⑤CKDは、腎機能低下による末期腎不全のみならず、心血管イベントの危険因子であり、冠動脈危険因子の管理が同時に必要である。

本症例では、CKDの病因でもある高血圧のほかに、CKDに特徴的な脂質異常症が存在した。CKDにおける脂質異常症は、TGに富むリポ蛋白（VLDL、IDL、レムナントリポ蛋白やsmall dense LDL）の増加とHDL-Cの低下であり、管理指標としてはnon-HDL-Cが有用である¹⁾。

昨日の常識

慢性腎臓病対策は、末期腎不全(透析導入)の回避が目的

今日の常識

慢性腎臓病(CKD)対策は、心血管イベント予防も目的

福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座 *教授 旭 浩一 渡辺 毅*

はじめに

昨日まで、われわれは診察室で尿異常(タンパク尿, 血尿)や、軽度の腎機能低下を認めるのみで自覚症状に乏しい腎疾患患者に治療の必要性を説くとき、「透析にならないように…」というフレーズを必ずといっていいほど使ってきたのではないだろうか。もちろん、それは今日においてもなお必要といってよいだろう。しかし今日からは、さらに「心筋梗塞や、脳梗塞などの心血管病(CVD)を予防するために…」というフレーズを加えるのを忘れないようにしたい。

1 CKDとは

昨日と今日を境する新しい疾患概念が、CKD(chronic kidney disease: 慢性腎臓病)である。CKDとは、①腎障害を示唆する所見(検尿異常, 画像異常, 血液異常, 病理所見など)の存在, ②糸球体濾過値(GFR)が60mL/分/1.73m²未満の, 片方または両方が3ヵ月以上持続することにより診断され, 原疾患は問わない。

近年, 透析・移植を要する末期腎不全(ESRD)患者が世界的に著しく増加し, 医療経済を圧迫していることや, CKD患者ではCVDの併発が多いことを示す証拠が数多く示されたことなどを背景に, 2002年にアメリカのnational kidney foundation, kidney disease outcomes quality initiative(K-DOQI) work groupのガイドライン¹⁾が提示されるに至り, 改めてCKDがCVDの危険因子であることが脚光を浴びることになった。

2 CKDはCVDの危険因子である

図はアメリカ一般住民においてCKD患者を5年間観察し, 予後を調査したものである²⁾。GFR60~89mL/分/1.73m²(CKDステージ2)の軽度の腎機能低下群では, 観察期間中の死亡率は, むしろ透析・移植が必要なESRDに至る確率よりはるかに高く, 尿タンパク陽性群では陰性群と比較して, 死亡率がさらに高い。CKDが進行したGFR 30~59mL/分/1.73m²(CKDステージ3), GFR 15~29mL/分/1.73m²(CKDステージ4)の各群においても, この傾向は同様で, CKDの進行に伴い死亡率は明らかに増加する。この死因の多くはCVDが占めると推定されており, CKDがCVDの高リスク群であることを明確に認識させられる重要な成績の一つである。

前述のK-DOQIガイドラインでは, システマ

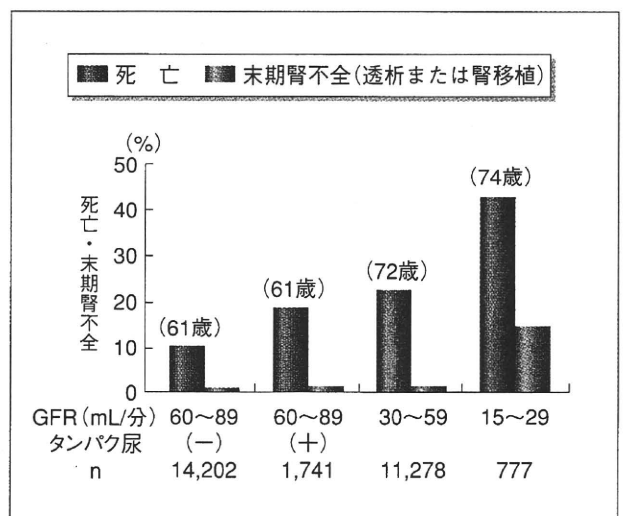


図 腎機能別に見た死亡と末期腎不全(透析または腎移植)発症率(アメリカの成績)

()内は平均年齢

(文献2)より改変)

ティックレビューにより、腎機能低下はCVDあるいは全死亡の危険因子であり、タンパク尿およびアルブミン尿はCVDの発症の危険因子であると結論した。また、個別研究では、アメリカのHMO保険(Kaiser Permanente)加入者を対象とした疫学調査で、腎機能低下とともに総死亡、CVDイベント発症、総入院の相対危険度は増加すること³⁾、オランダの一般住民を対象とした観察研究で、尿アルブミン排泄量増加に伴い、CVDによる死亡率は直線的に増加することが示されている⁴⁾。

欧米とは疾病構造の異なるわが国においても、近年の一般住民コホートにおける疫学研究で、タンパク尿群で全死亡⁵⁾、CVDによる死亡^{5,6)}、腎機能低下群で全死亡^{5,6)}、CVDによる死亡⁵⁾、冠動脈疾患⁷⁾、脳血管障害^{5,7)}発症の相対危険度が有意に高値であることが示された。

3 CKDにおけるCVDイベントの予防のための戦略—基本的考え方—

前述の疫学的研究から、因果関係は別として、CKDがCVDの危険因子であることは確実である。治療戦略の基本は、いうまでもなく原疾患に特異的な治療である。これに加え、生活習慣を背

景にCKDの患者に併存する、CVDの古典的危険因子(高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙など)の適切な管理を早期より積極的に行うとともに、CKDの進行に伴い顕在化する、いわゆるCKD関連非古典的危険因子(GFR低下、タンパク尿、レニン—アンジオテンシン系(RAS)活性化、体液過剰、Ca・P代謝異常、貧血、低栄養、炎症、酸化ストレス、尿毒症性物質、電解質異常など)を意識したリスク管理を行うことが重要となる。

RAS阻害薬による大規模介入研究と、その付加的観察研究により、治療介入によるタンパク尿・アルブミン尿の減少の程度は、CVD発症の抑制と相関があることが、今日広く知られている。

おわりに

わが国のCKDステージ3以上の頻度は10.6%⁸⁾である。CKDは今日のコモンディジーズであり、わが国においてもCVDの発症リスクを高め、健康を脅かす重要な症候群であるという認識が重要である。今日、CKD対策としてかかりつけ医が専門医やコ・メディカルスタッフと密接に連携しながら、早期より心血管リスク管理にかかわることが求められる時代となったといえる。

参考文献

- 1) National Kidney Foundation : K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : Evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis, 39 : S1-266, 2002.
- 2) 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.
- 3) Go AS, et al : Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med, 351 : 1296-1305, 2004.
- 4) Hillege HL, et al : Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. Circulation, 106 : 1777-1782, 2002.
- 5) 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.
- 6) Irie F, et al : The relationship of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. Kidney Int, 69 : 1264-1271, 2006.
- 7) Ninomiya T, et al : Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population : the Hisayama Study. Kidney Int, 68 : 228-236, 2005.
- 8) Imai E, et al : Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. Clin Exp Nephrol, 2009. Jun 11. [Epub ahead of print] (DOI 10.1007/s10157-009-0199-x)

Geographic difference in the prevalence of chronic kidney disease among Japanese screened subjects: Ibaraki versus Okinawa

Kunitoshi Iseki · Masaru Horio · Enyu Imai ·
Seiichi Matsuo · Kunihiro Yamagata

Received: 16 May 2008 / Accepted: 21 August 2008 / Published online: 15 October 2008
© Japanese Society of Nephrology 2008

Abstract

Background In Japan, there is a geographic difference in the prevalence of end-stage renal disease (ESRD). Few epidemiologic studies, however, have compared the prevalence of chronic kidney disease (CKD) among different geographic areas. Other than genetic factors, socioeconomic conditions and lifestyle are targets for modification. **Methods** We examined the prevalence of CKD among two large community-based screened populations, 40 years of age and older, in Japan: Ibaraki ($N = 187,863$) and Okinawa ($N = 83,150$). Prevalence of CKD was defined as an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of less than $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ using the coefficient modified abbreviated Modification of Diet in Renal Disease (aMDRD)

study equation using a standardized serum creatinine value. CKD prevalence was compared among screenees with (+) or without (–) hypertension (systolic blood pressure $\geq 140 \text{ mmHg}$, diastolic blood pressure $\geq 90 \text{ mmHg}$) and hyperglycemia (plasma glucose $\geq 126 \text{ mg/dl}$).

Results Both male and female participants in Okinawa had a significantly lower prevalence of hypertension (–)/hyperglycemia (–) than did patients in Ibaraki. The prevalence of CKD in Okinawa was higher than that in Ibaraki among screenees with hypertension (–)/hyperglycemia (–), and highest among screenees with hypertension (+)/hyperglycemia (–).

Conclusion The regional difference in CKD prevalence may underlie the variation in ESRD prevalence observed in Japan.

K. Iseki (✉)

Dialysis Unit, University Hospital of the Ryukyus,
207 Uehara, Nishihara, Okinawa 903-0215, Japan
e-mail: chihokun@med.u-ryukyu.ac.jp

M. Horio

Department of Functional Diagnostic Science,
Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

E. Imai

Department of Nephrology,
Osaka University Graduate School of Medicine,
Suita, Osaka, Japan

S. Matsuo

Department of Nephrology,
Nagoya University Graduate School of Medicine, Aichi, Japan

K. Yamagata

Department of Nephrology, Institute of Clinical Medicine,
Graduate School of Comprehensive Human Sciences,
University of Tsukuba, Ibaraki, Japan

Keywords Chronic kidney disease ·
Glomerular filtration rate · Prevalence · Screening

Introduction

The prevalence of end-stage renal disease (ESRD) is linearly increasing and is as high as 2,000 per million people in Japan [1]. The geographic difference in the prevalence of ESRD in Japan is well known; Okinawa has the highest ESRD population, whereas the ESRD population in Ibaraki is smaller than the National average [1]. This trend might be explained by either a high prevalence of chronic kidney disease (CKD), a faster progression of CKD, or both. The north-south gradient in the incidence and prevalence of certain diseases, such as stroke and hypertension are also well known in Japan [2]. Populations in northern Japan have a higher salt intake and other dietary habits also vary [3]. People in Okinawa tend to be more obese and have a

higher prevalence of metabolic syndrome, which causes CKD [4, 5]. The prevalence of CKD may reflect the health and functional status of the community, such as the proportion of the population with diabetes and hypertension, as well as differences in muscle mass, diet, and lifestyle.

We compared the prevalence of CKD between two large community-based screening registries available in two target prefectures (Ibaraki and Okinawa). To define CKD, we applied the newly developed and modified abbreviated Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equation as it provides the most accurate formula for this purpose [6]. Determining the factors related to the regional difference in CKD prevalence might be useful for preventing ESRD. The present study is the first to demonstrate a regional difference in CKD prevalence in Japan.

Methods

The Japanese Society of Nephrology has organized an epidemiology work group and has collected data to estimate CKD population in Japan [7, 8]. The authors are participating with the epidemiology work group. Among the community-based screening programs, we selected two cohorts because the details of these subjects were previously reported and the method of serum creatinine measurement was verified. Okinawa, 128°E 27°N, is in the southern-most part of Japan, and Ibaraki, 140°E 36°N, is in northern Japan. Screening was performed during April 2005 to March 2006. Hypertension was defined as 140/90 mmHg and over and hyperglycemia was defined as fasting plasma glucose 126 mg/dl and over.

Community-based screening registry

(Okinawa) Details of the screening in Okinawa were published previously [9, 10]. For this study, we used the 2005 Okinawa General Health Maintenance Association (OGHMA) registry, and analyzed data for those aged 40 years and over at the time of screening. There were 83,150 screenees, 13.0% of the target population of 0.64 million in 2005 (Total 1.36 million).

(Ibaraki) Details of the screening in Ibaraki were published previously [11–13]. For this study, we used the 2005 registry, and analyzed data for those aged 40 years and over at the time of screening. There were 187,863 screenees, 11.6% of the target population of 1.62 million in 2005 (Total 2.98 million). The central laboratory measured creatinine using an autoanalyzer (Hitachi 7170). Data were provided after written agreement by the research committee for each registry.

GFR estimation

GFR was estimated using the coefficient modified MDRD study equation after obtaining the standardized serum creatinine (SCr) from the Cleveland Clinic. Serum creatinine (C-SCr) was calibrated using the following formula: for Okinawa, $C\text{-SCr} = 1.03557343 \times \text{SCr} + 0.00736639$; for Ibaraki, $C\text{-SCr} = 1.01758277 \times \text{SCr} - 0.0643799$. Both laboratories measure SCr using an enzymatic method. We confirmed the accuracy of creatinine measurement using a calibration panel composed of 42 serum samples, whose values were determined by the Cleveland Clinic (kindly provided by Dr. Van Lente at the Cleveland Clinic). $e\text{GFR} (\text{ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2) = 175 \times \text{Age}^{-0.203} \times \text{S-Cr}^{-1.154} \times (\text{if female} \times 0.742) \times (\text{if Japanese} \times 0.741)$. Performance of the IDMS aMDRD equation for evaluating Japanese CKD patients was recently published [6].

Statistical analyses

Data are expressed as means \pm standard deviation (SD). The st CKD was defined as $e\text{GFR} < 60 \text{ ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ [6]. A statistical significance of differences in the characteristics among participants was examined using non-paired *t* test, the Wald chi-square test, and Wilcoxon test (categorical variables). Multivariate logistic analyses were performed using SAS (Version 8.2, SAS Institute Inc., Cary, NC). A *P* value of less than 0.05 was considered statistically significant.

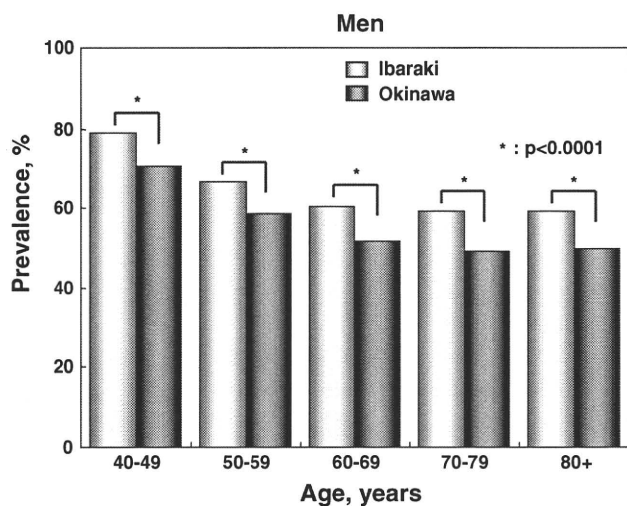
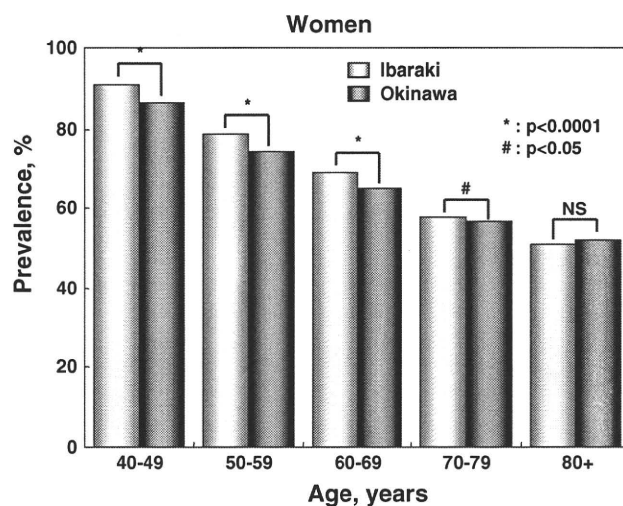
Results

The demographics of the screened cohorts were different between the two community-based registries: 35.6% of the participants in Ibaraki and 42.6% of those in Okinawa were men. Therefore, the mean (SD) glomerular filtration rate (GFR) levels are summarized for each age-class for both men and women among the total number of screenees (Table 1). The mean GFR levels were significantly higher in Okinawa than in Ibaraki, except in those age 80 and over among both sexes. Prevalence of CKD in Ibaraki (Okinawa) was 18.1% (15.3%) in men and 16.0% (13.9%) in women, respectively. However, the fraction of screenees were different between the two cohorts. In Ibaraki (Okinawa), it was 8.9% (23.3%) in age 40–49, 18.7% (24.9%) in age 50–59, 35.1% (23.9%) in age 60–69, 30.6% (21.9%) in age 70–79, and 6.7% (6.0%) in age 80 and over in men. In women, that was 14.4% (21.2%) in age 40–49, 27.1% (25.1%) in age 50–59, 31.7% (23.9%) in age 60–69, 22.3% (22.1%) in age 70–79, and 4.5% (7.8%) in age 80 and over.

The proportion of screenees without either hypertension or high plasma glucose was significantly smaller in

Table 1 Comparison of GFR among screened subjects in Okinawa and Ibaraki: total screened

	Ibaraki	Okinawa	P value
Men			
40–49	76.8 (13.3), N = 5,961	78.4 (14.7), N = 8,238	<0.0001
50–59	74.8 (14.4), N = 12,485	75.6 (15.4), N = 8,810	<0.001
60–69	69.6 (14.3), N = 23,515	70.4 (15.1), N = 8,476	<0.0001
70–79	65.8 (14.8), N = 20,513	66.5 (15.5), N = 7,757	<0.001
80 and over	61.6 (15.6), N = 4,463	60.6 (15.9), N = 2,112	<0.05
Women			
40–49	80.7 (15.6), N = 17,388	86.1 (16.5), N = 10,120	<0.0001
50–59	77.1 (15.5), N = 32,798	80.8 (16.5), N = 11,991	<0.0001
60–69	72.8 (15.4), N = 38,309	74.7 (15.7), N = 11,401	<0.0001
70–79	67.8 (15.3), N = 27,008	68.7 (16.2), N = 10,541	<0.0001
80 and over	62.1 (15.7), N = 5,423	62.1 (19.3), N = 3,704	NS

**Fig. 1** Prevalence of screenees without hypertension or hyperglycemia in Okinawa and Ibaraki (men)**Fig. 2** Prevalence of screenees without hypertension or hyperglycemia in Okinawa and Ibaraki (women). NS not significant

Okinawa than in Ibaraki among men (Fig. 1) and women (Fig. 2) of all age-groups. Overall prevalence of hypertension and hyperglycemia in Okinawa was 29.9% and 10.4%: 35.5% and 14.2% in men, 26.2% and 7.6% in women, and that of Ibaraki was 27.9% and 5.1%: 31.9% and 8.4% in men, 25.9% and 3.4% in women. Among those 40–79 years of age, the prevalence of CKD of eGFR <45 ml/min/1.73 m², was higher in Okinawa than in Ibaraki in those with normal blood pressure and normal glucose levels, high plasma glucose, hypertension, and the total screened populations in men (Fig. 3). In each sex, the prevalence of CKD of eGFR <45 ml/min/1.73 m², was compared with Okinawa and Ibaraki (Fig. 4). The prevalence of CKD of eGFR <45 ml/min/1.73 m² among those with age 80 years and over in Okinawa (Ibaraki) was 12.6% (10.1%) in men ($P < 0.05$) and 13.0% (11.4%) in women ($P < 0.001$), respectively.

Similarly, mean GFR levels were high in Okinawa among those without either hypertension or high plasma glucose (Table 2). Compared to Ibaraki, the prevalence of low GFR (<45 ml/min/1.73 m²) was significantly higher in Okinawa, particularly in those under 60 years of age (Table 3). Similar trends were observed among screenees without either hypertension or high plasma glucose (Table 4).

Discussion

We compared the CKD prevalence between two community-based screened cohorts using the standardized serum creatinine measurements and adopted a new, accurate GFR estimation formula for the screened Japanese populations. The strengths of the study include the large study population containing a comparable number of men and women

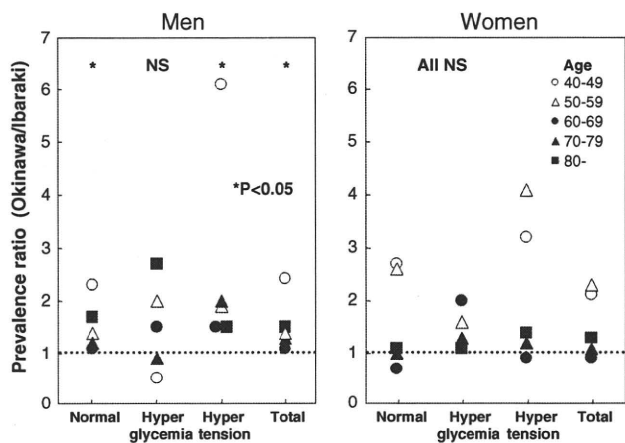


Fig. 3 Prevalence ratio of CKD, GFR <45 ml/min/1.73 m², in Okinawa and Ibaraki among screenees aged 40–79 years and those with age 80 years. Age-groups are 40–49 (open circle), 50–59 (open triangle), 60–69 (filled circle), 70–79 (filled triangle), and 80 and over (open square). In women, there was none with GFR <45 ml/min/1.73 m² among those with hyperglycemia age 40–49 years. *P* < 0.05 by the Wilcoxon test

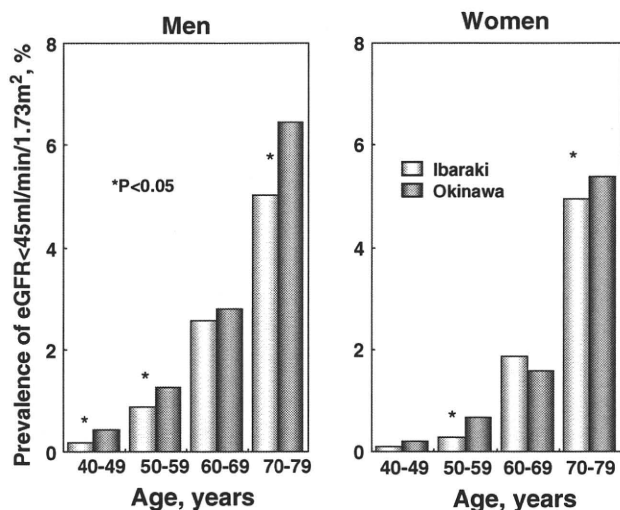


Fig. 4 Prevalence ratio of CKD, GFR <45 ml/min/1.73 m², by age in Okinawa and Ibaraki among screenees aged 40–79 years

and comparable age-groups, and the creatinine assays in each population were calibrated to standardized values. The key finding of the present study was that CKD prevalence was higher in Okinawa than in Ibaraki, even among groups of similar age and sex. As shown in Fig. 3, prevalence rate of GFR<45 ml/min/1.73 m² was higher in Okinawa, in particular age-class less than 60 years in both sexes. This may reflect the increase in obesity and metabolic syndrome in Okinawa. As a whole, mean levels of eGFR was higher in Okinawa (Table 1). This could be explained the two peaks of eGFR levels or wider distribution due to hyperfiltration related to obesity or hyperglycemia.

The findings of the present study may explain the high prevalence of ESRD in Okinawa [14]. According to the registry data of the Japanese Society for Dialysis Therapy, the prevalence of ESRD was 2,055 (Ibaraki), 2,704 (Okinawa), and 2,070 (Total) per million population in Japan in 2006 [1]. This number increased from the 2001 values of 1584 (Ibaraki), 2330 (Okinawa), and 1722 (Japan) per million population, respectively. The trend might also be explained by a rapid progression of CKD, insufficient therapy for CKD, or both.

Usami et al. [15] reported that the intake of angiotensin-converting enzyme inhibitors in Okinawa was lower than that in other parts of Japan, suggesting the insufficiency of CKD therapy in Okinawa. Because the income levels in Okinawa are the lowest in Japan, cheaper drugs are preferred. Other socioeconomically related conditions, such as a high smoking rate, a high motorization rate, and use of erythropoietin [16] may also be involved in the high prevalence of CKD.

The prevalence of CKD stages 3–5 differs among various ethnic groups. The CKD prevalence in Japan is one of the highest in the world [17–19]. The CKD prevalence might be explained by the age of the population in Japan, as more than 20% are 60 years and older. The prevalence of CKD is higher in those with hypertension and diabetes mellitus in the United States [20, 21]. In Okinawa, however, the prevalence of CKD was higher even in those without hypertension or hyperglycemia. GFR varies based on the presence of hyperglycemia, high protein intake, and obesity. Generally, Okinawan people are short in stature and have a higher prevalence of low birth weight than the national average [22]. A lower birth weight is associated with a lower nephron number and a significant risk of developing ESRD [23]. A low nephron number may result in the future development of hypertension and diabetes mellitus-related nephropathy [24]. Lifestyles have changed rapidly after the return of Okinawa to Japan in 1972, including a rapid increase in obesity.

In the present study, we applied the Japanese coefficient to improve the accuracy of the abbreviated MDRD equation to identify patients with stage 3 and 4 CKD. We used a coefficient of 0.741 obtained from the data of patients with a Cin <90 ml/min/1.73 m² as the Japanese coefficient with the IDMS traceable abbreviated MDRD (aMDRD) study equation. The equation provided a reasonably accurate GFR estimation in the range of less than 90 ml/min/1.73 m² [25]. This equation can be easily used by Japanese clinicians because the equation does not require that serum creatinine values be calibrated to the 1990 Cleveland Clinic values, where creatinine was measured using the non-compensated Jaffe method [26]. An accurate measurement of serum creatinine, however, is critical for use of IDMS aMDRD equation. In Japan, almost all clinical laboratories use the