

19. Meerwaldt R, Links T, Graaff R *et al.* Simple noninvasive measurement of skin autofluorescence. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1043: 290–298
20. Meerwaldt R, Hartog J, Graaff R *et al.* Skin autofluorescence, a measure of cumulative metabolic stress and advanced glycation end products, predicts mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3687–3693
21. Meerwaldt R, Lutgers HL, Links TP *et al.* Skin autofluorescence is a strong predictor of cardiac mortality in diabetes. *Diab Care* 2007; 30: 107–112
22. Tanaka K, Katoh T, Asai J *et al.* Relationship of skin-autofluorescence to cardiovascular disease in Japanese hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2010; 14: 334–340
23. Matsuo S, Imai E, Horio M *et al.* Revised equations for e GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 982–992
24. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guideline for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1–S266
25. Lutgers HL, Graaff R, Links TP *et al.* Skin autofluorescence as a non-invasive marker of vascular damage in patients with type 2 diabetes. *Diab Care* 2006; 29: 2654–2659
26. Gerrits EG, Lutgers HL, Kleefstra N *et al.* Skin autofluorescence: a tool to identify type 2 diabetic patients at risk for developing microvascular complications. *Diab Care* 2008; 31: 517–521
27. Miyata T, van Ypersele de Strihou C, Ueda Y *et al.* Angiotensin II receptor antagonists and angiotensin-converting enzyme inhibitors lower in vitro the formation of advanced glycation end products: biochemical mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2478–2487
28. Gerrits EG, Smit AJ, Bilo HJ. AGEs, autofluorescence and renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 710–713
29. Na R, Stender IM, Henriksen M *et al.* Autofluorescence of human skin is age-related after correction for skin pigmentation and redness. *J Invert Dermatol* 2001; 116: 536–540
30. Ueno H, Koyama H, Tanaka S *et al.* Skin autofluorescence, a marker for advanced glycation end product accumulation, is associated with arterial stiffness in patients with end-stage renal disease. *Metabolism* 2008; 57: 1452–1457
31. Matsumoto T, Tsurumoto T, Baba H *et al.* Measurement of advanced glycation endproducts in skin of patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and dialysis-related spondyloarthropathy using non-invasive methods. *Rheumatol Int* 2007; 28: 157–160
32. Ohnuki Y, Nagano R, Takizawa S *et al.* Advanced glycation end products in patients with cerebral infarction. *Inter Med* 2009; 48: 587–591

Received for publication: 30.3.10; Accepted in revised form: 4.6.10

Nephrol Dial Transplant (2011) 26: 220–226
doi: 10.1093/ndt/gfq372
Advance Access publication 7 July 2010

Preparing renal replacement therapy in stage 4 CKD patients referred to nephrologists: a difficult balance between futility and insufficiency. A cohort study of 386 patients followed in Brussels

Nathalie Demoulin¹, Claire Beguin², Laura Labriola¹ and Michel Jadoul¹

¹Department of Nephrology and ²Medical Informatics, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium

Correspondence and offprint requests to: Michel Jadoul; E-mail: michel.jadoul@uclouvain.be

Abstract

Background. KDOQI guidelines recommend preparation for renal replacement therapy (RRT) once stage 4 chronic kidney disease (CKD) is reached. Recent studies conducted in the general population and in patients referred to nephrologists have shown that CKD patients, especially the elderly, are much more likely to die than to reach RRT. We investigated whether futile preparation for RRT was performed in CKD patients referred to our nephrology department.

Methods. We included all patients ($n = 386$) with stage 4 CKD and without prior RRT, seen at our outpatient clinic between 1 November 2004 and 30 April 2007. Demographics, clinical and laboratory data at inclusion were collected. Follow-up continued until 1 November 2007 or later (last appointment or study outcome). The primary

outcome was death without requiring RRT, and secondary outcomes were RRT, going through our pre-dialysis education programme (PDEP) and undergoing the creation of an arterio-venous fistula (AVF). Factors predicting these outcomes were analysed.

Results. During complete follow-up (average 23.4 months), 47 patients (12.1%) died without requiring RRT and 59 patients (15.3%) started RRT. The rate of death without requiring RRT in the overall cohort increased from 50 years onwards and exceeded that of RRT in incident patients aged ≥ 80 years. A structured PDEP was offered to 66.1% of patients starting RRT vs 14.9% of patients dying without requiring RRT and 13.9% of patients surviving without requiring RRT ($P < 0.001$). In addition, 53.3% of patients starting haemodialysis had a prior AVF creation vs 6.4% of patients

Genetical, histological, and clinical characteristics of IgA-negative mesangioproliferative glomerulopathy

Kazunori Owada · Hodaka Suzuki ·
Tetsuo Katoh · Tsuyoshi Watanabe

Received: 25 May 2009 / Accepted: 8 October 2009 / Published online: 25 November 2009
© Japanese Society of Nephrology 2009

Abstract

Background Mesangioproliferative glomerulopathy (MesPGN) is a well-defined pathohistological entity. However, the clinical characteristics and prognosis have not been fully established in patients without immunoglobulin (Ig)A (N-IgAN) in contrast to patients with IgA nephropathy (IgAN).

Methods A total of 837 consecutive patients underwent renal biopsies. Among them, 465 patients were diagnosed with MesPGN by light microscopy. With immunofluorescent study and electron microscopy (EM), 344 were diagnosed as having IgAN. Among the rest, 84 patients who had no immunofluorescence evidence of IgA and no deposits in EM were defined as N-IgAN. We compared the clinical characteristics, histological findings, and genotypes of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene and plasminogen activator inhibitor-1 gene between IgAN and N-IgAN patients.

Results Urinary protein excretion and the degree of hematuria were significantly lower in N-IgAN than IgAN patients (0.50 vs. 0.82 g/day; $P = 0.01$), (1.33 vs. 2.50; $P < 0.001$, respectively). Creatinine clearance was higher in N-IgAN than IgAN patients (89.4 vs. 74.4 ml/min; $P < 0.001$). Histopathologically, N-IgAN patients had significantly less advanced glomerular and tubulointerstitial lesions than IgAN patients. Pathological grades in patients with untreated IgAN were more advanced in a time-dependent manner, whereas there was no relationship

between histological grades and time of illness in N-IgAN patients. Frequency of the DD genotype of the ACE gene was significantly lower in N-IgAN (DD/ID+II = 8/76) than IgAN (24/90) patients.

Conclusions IgA-negative MesPGN is a distinct type of glomerulopathy with a benign renal prognosis. Insertion/deletion polymorphisms of the ACE gene may play some role in the genesis and progression of MesPGN.

Keywords ACE polymorphism · IgA nephropathy · Mesangioproliferative glomerulopathy

Introduction

Mesangioproliferative glomerulopathy (MesPGN) is a well-defined pathohistological entity with increased cell number and extracellular matrix in the glomerular mesangium [1–3]. Patients with immunodeposits containing immunoglobulin (Ig)A in the mesangium are denoted as having IgA nephropathy (IgAN), which is recognized as the most common form of primary glomerulopathy worldwide, particularly in southern Europe and eastern Asia. IgAN is a heterogeneous disease, with 30–40% of IgAN patients developing end-stage renal disease (ESRD) in a 20-year observation period [3–5]. In contrast, for patients with MesPGN and without IgA deposition (N-IgAN), there are few reports describing its clinical characteristics and prognosis [1]. It is still uncertain whether it may be a unique disease entity or whether it is a histological “trash box” for diverse pathologic conditions, with only clinically present asymptomatic proteinuria and/or hematuria.

It has been suggested that genetic factors may influence the pathogenesis and prognosis of renal glomerular

K. Owada · H. Suzuki · T. Katoh (✉) · T. Watanabe
Department of Internal Medicine III, Fukushima Medical
University School of Medicine, 1 Hikarigaoka,
Fukushima 960-1295, Japan
e-mail: t-katoh@fmu.ac.jp

diseases [6–12]. Insertion/deletion (I/D) polymorphisms of angiotensin-converting enzymes (ACE) have been demonstrated to be significantly associated with the incidence and prognosis of various cardiovascular disorders [13–15] and progression of glomerular disease. An I/D polymorphism of the ACE gene plays an important role in the progression of IgAN [9–11]; however, its exact role is still controversial [16–19]. It also remains to be elucidated whether I/D polymorphisms of the ACE gene may affect the pathogenesis and progression of N-IgAN. We previously reported that the 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene is associated with IgAN progression [12], whereas its role in N-IgAN has not been reported. In this study, we investigated the clinical characteristics, renal pathological findings, and genotypes of the ACE and PAI-1 genes patients with N-IgAN in comparison with those with IgAN.

Methods

Patients and definition of non-IgA glomerulopathy (N-IgAN)

Renal biopsies were performed at the Third Department of Medicine, Fukushima Medical University, for patients with proteinuria $\geq 2+$ by dipstick urine test or with both proteinuria ($\geq 1+$) and hematuria or with hematuria ($\geq 1+$) for more than 1 year without urological abnormalities. We defined MesPGN as being four or more cells per mesangial area. At least 80% of glomeruli should be involved [20, 21], with a mesangial matrix index (MMI) $> 7\%$ of glomeruli. We regard an MMI of $< 7\%$ as minor glomerular abnormality and distinguished such cases from N-IgAN. Among 961 consecutive renal biopsy specimens acquired between January 1999 and October 2005, 465 patients were diagnosed with mesangioproliferative glomerulitis by light microscopy according to the criteria. Based on immunofluorescent and electron microscopy (EM) analyses, 344 of these patients were diagnosed with IgAN and 23 with purpura nephritis. In addition, 84 patients whose specimens showed no IgA under immunofluorescence examination and no dense deposits detected by EM were diagnosed with N-IgAN [1–3]. A total of 14 patients whose specimens showed dense deposits by EM but not upon immunofluorescence were excluded from the study. Of the 344 IgAN patients, 114 patients who were consecutively diagnosed with N-IgAN through January 1999 to December 2000 were examined to make the number of each group comparable.

The grade of microscopic hematuria was defined with a high power field (HPF) and was rated as 0 [1–4 red blood cells (RBC)/HPF], 1 (5–9 RBC/HPF), 2 (10–29

RBC/HPF), 3 (30–50 RBC/HPF), 4 (50–100 RBC/HPF), or 5 (> 100 RBC/HPF). Blood pressure level was defined as the mean level of three consecutive measurements on different days during admission at our hospital. Mean urinary protein excretion was determined for 3 days.

Genetic analysis of ACE polymorphism

DNA was isolated from peripheral blood leukocytes using a commercial kit (BDtractTM, Maxim Biotech, Inc., USA) and was used for polymerase chain reaction (PCR). Two primers were designed to flank the polymorphic region of the ACE gene. The sense oligonucleotide primer was 5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3' and the anti-sense primer was 5'-GATGTGGCCATCACATTCGACAGAT-3'. For the amplification reaction, 80 ng genomic DNA was used in a final volume 50 μ l containing 3 mM magnesium chloride (MgCl₂), 50 mM potassium chloride (KCl), 10 mM Tris-HCl (pH 8.4), 10 pmol of each primer, 0.2 mM of each deoxynucleotide triphosphate (dNTP), and 1 U Taq polymerase (Takara, Tokyo, Japan). DNA was amplified using a DNA thermal cycler (Takara, Tokyo, Japan) with 1-min denaturation at 94°C, 1-min annealing at 55°C, and 2-min extension at 72°C for 30 cycles. In the last cycle, the extension step was carried out for 10 min. PCR products were separated on 1.5% agarose gels and visualized by ethidium bromide staining.

Genetic analysis of PAI-1 4G/5G polymorphism

We also analyzed the genotype of the 4G/5G polymorphism with a method combining rapid-cycle PCR with real-time monitoring of the amplification process and the generation of allele-specific fluorescent probe melting profiles on a LightCyclerTM (Roche, Basel, Switzerland) [22]. The primers 5'-AGCCAGACAAGGTTGTTGACA C-3' and 5'-CAGAGGACTCTTGGTCTTTCCC-3' were used to amplify, respectively, a 134- or 135-bp fragment of the PAI-1 gene (GenBank accession no. X13323). The detection probe was an 18-mer oligonucleotide labeled at the 3'-end with fluorescein. The sequence 5'-TGACTCCCCACGTGTCCT-3' is complementary to the leading strand of the 5G allele. The anchor probe (5'-ACTCTCTGTGCCCCCTGAGGGCTCT-3') was a 26-mer labeled with LightCycler Red 640 at its 5'-end and modified at the 3'-end by phosphorylation to block extension. PCR was performed by rapid cycling in a reaction volume of 10 μ l with 0.3 μ M of each primer, 0.2- μ M anchor and detection probes, and 50 ng genomic DNA. After an initial denaturation step at 94°C for 45 s, amplification was performed using 50 cycles of denaturation (94°C for 0 s), annealing (57°C for 5 s), and extension (72°C for 2 s).

Histopathological analysis

Lesions detected by light microscopy in MesPGN patients were classified into four glomerular grades and three tubulointerstitial grades described below.

G0: Glomerulosclerosis, crescent formation, or adhesion to Bowman's capsule is not observed.

G1: Glomerulosclerosis, crescent formation, or adhesion to Bowman's capsule seen in <10% of all biopsied glomeruli.

G2: Glomerulosclerosis, crescent formation, or adhesion to Bowman's capsule seen in 10–30% of all biopsied glomeruli.

G3: Glomerulosclerosis, crescent formation, or adhesion to Bowman's capsule seen in >30% of all biopsied glomeruli. When sites of sclerosis are totaled and converted to global sclerosis, the sclerosis rate is >50% of all glomeruli. Some glomeruli also show compensatory hypertrophy.

T1: Prominent changes are not seen in the interstitium, renal tubuli, or blood vessels.

T2: Cellular infiltration is slight in the interstitium except around some sclerosed glomeruli. Tubular atrophy is slight, and mild vascular sclerosis is observed.

T3: Interstitial cellular infiltration and tubular atrophy, as well as fibrosis, are seen. Hyperplasia or degeneration is seen in some intrarenal arteriolar walls.

The degree of glomerular matrix accumulation was examined by imaging analysis consisting of the following steps, as described previously [23]: (1) capturing glomeruli on the periodic acid Schiff (PAS) preparation at a magnitude of 200 \times , (2) tracing the outline of the glomeruli to obtain the whole glomerular area, (3) selecting the PAS-positive area manually with the mouse pointer. Finally, MMI was calculated from the ratio of the PAS-positive area to glomerular area measured as above. The mean of each glomerular MMI in the specimens was regarded as representing the magnitude of matrix accumulation in each case. Control values of MMI were obtained from needle biopsy specimens from patients with minimal-change nephrotic syndrome (MCD) ($n = 39$).

All renal biopsy samples were examined independently by a researcher who was not provided with any clinical information about the patients. The study was approved by the research ethics committee at Fukushima Medical University.

Statistical analysis

All data are presented as mean \pm standard deviation (SD). As nonnormal distributions or inequality of variances was present in some variables, nonparametric

analysis was performed. Statistical comparisons were performed using Mann–Whitney's *U* test and chi-square test for independence. Values of $P < 0.05$ were regarded as statistically significant. These calculations were performed with StatView, Ver. 5.0 (Abacus Concepts, Berkeley, CA, USA).

Results

Clinical characteristics of patients with N-IgAN and those with IgAN are shown in Table 1. Urinary protein excretion (0.50 ± 0.66 vs. 0.82 ± 1.26 g/day; $P = 0.01$, respectively) and degree of hematuria (1.33 ± 1.60 vs. 2.50 ± 1.57 ; $P < 0.001$, respectively) were significantly lower in patients with N-IgAN than in those with IgAN. Creatinine clearance (Ccr) was higher in N-IgAN in IgAN patients (89.4 ± 29.7 vs. 74.4 ± 25.1 ml/min; $P = 0.001$, respectively). Serum concentration of IgA was lower in N-IgAN than IgAN patients (236 ± 107 vs. 404 ± 157 mg/dl; $P < 0.001$, respectively). Age at the time of renal biopsy (40.92 ± 16.00 vs. 36.67 ± 14.94 years old, respectively), gender (male/female 50/34 vs. 59/55, respectively), duration of hematuria and/or proteinuria (7.38 ± 7.86 vs. 7.13 ± 7.58 years, respectively), serum creatinine (0.89 ± 0.32 vs. 1.01 ± 0.58 mg/dl, respectively), and systolic blood pressure (128.02 ± 17.59 vs. 123.42 ± 15.30 mmHg, respectively) did not differ.

The degree of mesangial matrix accumulation measured by MMI was increased by rank of order as in patients with IgAN, N-IgAN, and controls (MCD group) (13.65 ± 5.01 , 9.83 ± 3.37 , and $3.99 \pm 1.57\%$, respectively $P < 0.001$) (Fig. 1). As shown in Fig. 2a and b, glomerular and tubulointerstitial changes were significantly milder in N-IgAN than IgAN patients (G0, G1, G2, and G3 were 33, 28, 14, and 9; and 18, 20, 44, and 32, respectively; T1, T2, and T3 were 58, 14, and 12; and 39, 46, and 29, respectively), as estimated by chi-square test. There were no obvious differences in vascular changes, although we did no quantitative evaluation.

To examine the time dependency of histological findings, glomerular and tubulointerstitial grades as well as other clinical characteristics in patients with ≥ 6 years between onset of proteinuria and renal biopsy (longer duration) were compared with those with an interval <6 years (shorter duration) (Tables 2 and 3). IgAN of shorter duration had significantly milder glomerular findings (G0:G1:G2:G3 14:15:25:14 vs. 4:5:19:18, respectively, $P = 0.043$) (Table 2, and Fig. 3a), and creatinine was lower (0.95 ± 0.50 vs. 1.11 ± 0.66 mg/dl, respectively; $P = 0.0188$) and higher (80.53 ± 23.48 vs. 65.31 ± 24.58 ml/min, respectively; $P = 0.0008$) (Table 2). Disease duration did not affect tubulointerstitial findings in

Table 1 Clinical characteristics of patients with mesangioproliferative glomerulopathy without immunoglobulin (Ig)A deposition (N-IgAN) and with IgA nephropathy (IgAN)

	N-IgAN (n = 84)	IgAN (n = 114)	P value
Age (year)	40.92 ± 16.00	36.67 ± 14.94	0.48
Male:female	50:34	59:55	0.35
Interval from the onset (year)	7.38 ± 7.86	7.13 ± 7.58	0.93
BP (S) mmHg	128.02 ± 17.59	123.42 ± 15.30	0.10
BP (D) mmHg	76.45 ± 11.92	73.55 ± 11.45	0.02
Urinary protein excretion (g/day)	0.50 ± 0.66	0.821 ± 1.26	0.01
Hematuria score	1.33 ± 1.60	2.50 ± 1.57	<0.001
Crea (mg/dl)	0.89 ± 0.32	1.01 ± 0.58	0.07
Ccr (ml/min)	89.35 ± 29.74	74.39 ± 25.08	0.01
IgA (mg/dl)	236 ± 107	404 ± 157	<0.001
G grade (G0:G1:G2:G3)	33:28:14:9	18:20:44:32	<0.001
G grade score	0.99 ± 1.00	1.78 ± 1.03	<0.001
T grade (T1:T2:T3)	58:14:12	39:46:29	<0.001
T grade score	1.45 ± 0.74	1.87 ± 0.64	<0.001
MMI (%)	9.83 ± 3.37	13.65 ± 5.01	<0.001
ACE polymorphism (DD:ID:II)	8:41:35	24:48:42	0.03
PAI-1 polymorphism (4G4G:4G5G:5G5G)	15:36:9	40:54:20	0.38

Serum creatinine in mg/dl may be converted to μmol/l by multiplying by 88.4
 BP (S) systolic blood pressure, BP (D) diastolic blood pressure, Crea creatinine, Ccr creatinine clearance, MMI mesangial matrix index, ACE angiotensin-converting enzyme, PAI-1 plasminogen activator inhibitor-1

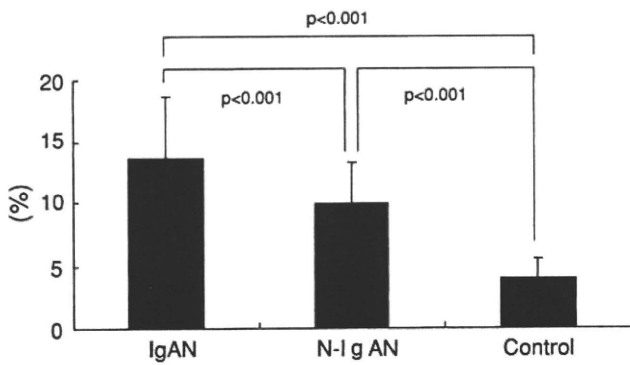


Fig. 1 Degree of mesangial matrix accumulation measured by mesangial matrix index (MMI) is significantly increased in patients with immunoglobulin (Ig)A nephropathy (IgAN) compared with patients with mesangioproliferative glomerulopathy without IgA deposition (N-IgAN). MMI in N-IgAN patients is significantly increased compared with the control group

either group (T1:T2:T3 24:35:9 in shorter duration vs. 8:31:7 in longer duration, respectively, $P = 0.11$) (Table 2). On the other hand, in patients with N-IgAN, there was no difference in the histopathology between those with shorter duration and longer duration (G0:G1:G2:G3 23:11:7:4 vs. 10:17:7:5, respectively, and T1:T2:T3 33:7:5 vs. 25:7:7, respectively) (Table 3; Fig. 3b), suggesting a less progressive nature of N-IgAN compared with IgAN.

Figure 4a demonstrates that the frequency of the DD genotype was significantly lower in patients with N-IgAN (DD:ID+II 8:76) than those with IgAN (DD:ID+II 24:90, $P = 0.0294$) or healthy control volunteers (DD:ID+II 53:217, $P = 0.033$), whereas the PAI-1 gene allele

frequency of 4G4G was similar in N-IgAN and IgAN patients and healthy control volunteers (Fig. 4b).

Patients with N-IgAN were followed up for 3.25 ± 1.91 (range 0.8–7) years, having taken essentially no medications. Their renal function did not deteriorate (from 0.89 ± 0.32 to 0.93 ± 0.71 mg/dl, $P = 0.073$), whereas those with IgAN decreased from 1.01 ± 0.58 to 1.17 ± 0.69 mg/dl, $P = 0.134$) with treatment by steroid, ACE-inhibitor, and/or angiotensin receptor blocker (ARB). Data indicate that there were few changes in renal function in patients with N-IgAN without any specific treatment.

Discussion

Mesangioproliferative glomerulonephritis is the most common form of primary glomerulopathies. Among them, IgAN is the most common and well-characterized. In contrast, the clinical course and pathophysiology of N-IgAN has not been well described. This study demonstrated that MesPGN without IgA deposition might take a benign course compared with MesPGN with IgAN (Tables 2, 3; Figs. 2a, b, 3a, b). The clinical and histological characteristics were significantly and clearly different between patients with IgAN and those with N-IgAN (Table 1; Fig. 2a, b), suggesting that the basic pathological processes in N-IgAN are independent of those of IgAN.

In the genotyping assay, the low frequency of the DD genotype in patients with N-IgAN may indicate that the pathogenesis of N-IgAN is distinguished from IgAN (Fig. 4a). The genotype of ACE in IgAN patients as well

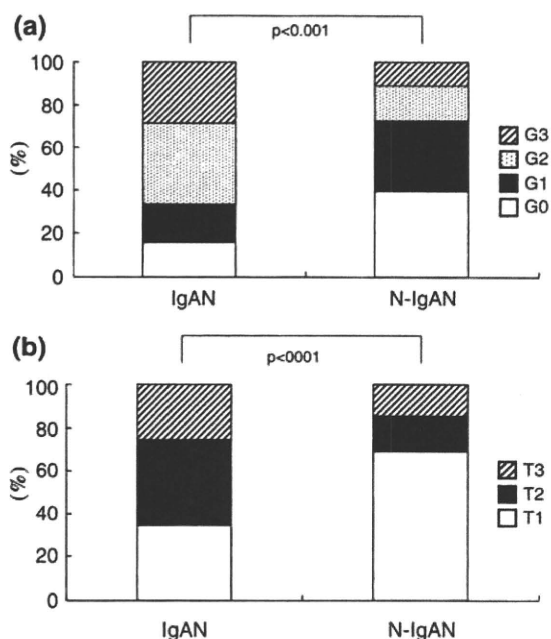


Fig. 2 **a** Degree of pathological glomerular changes are significantly milder in patients with mesangioproliferative glomerulopathy without immunoglobulin (Ig)A deposition (*N-IgAN*) than those with IgA nephropathy (*IgAN*) by chi-square test. As indicated, the ratio of G0+G1 is 72.6% in *N-IgAN* patients and 33.3% in those with *IgAN*. **b** Degree of pathological tubulointerstitial changes are significantly milder in patients with mesangioproliferative glomerulopathy without IgA deposition (*N-IgAN*) than those with IgA nephropathy (*IgAN*) by chi-square test. As indicated, the ratio of T1 is 69.0% in *N-IgAN* patients and 34.2% in *IgAN* patients

as normal controls, of which samples were examined in parallel with those of patients with *N-IgAN*, were similar with the average frequency in the Japanese population

[9, 24, 25], which indicates that technical bias was unlikely. Moreover, the genotypes of PAI-1, which we previously demonstrated [12] to be associated with the progression of histological changes and a decrease in kidney function, are similar in *N-IgAN* and *IgAN* patients, thus suggesting a unique genotypic feature of ACE in *N-IgAN* patients. The sample size of *N-IgAN* patients was adequate for statistical analysis of gene polymorphisms of ACE, also considering its distribution in the Japanese population.

Patients with the DD genotype are supposed to have higher local angiotensin II concentrations, and angiotensin II promotes pathological glomerular processes [26]. The small number of DD genotypes in *N-IgAN* patients may indicate that *N-IgAN* is a less advanced subgroup of this particular disorder. It could be speculated that *N-IgAN* is a less pathogenic subtype of *IgAN*, because angiotensin II has been demonstrated to stimulate mesangial uptake of immune complexes, possibly resulting in IgA accumulation in mesangial cells [27]. However, the frequency of the DD genotype in *IgAN* patients was not increased compared with the control population in this study, a result reported by others [16, 18]. The influence of the low frequency of the DD genotype in *N-IgAN* patients should be further investigated.

In conclusion, these findings suggest that *N-IgAN* is a distinct type of primary glomerular disorder and is clearly distinguished from *IgAN* by clinical, histological and genetic characteristics, although there should be several limitations because of the relatively small number of patients in this study. The I/D polymorphism of the ACE gene may play some role in the genesis and progression of MesPGN.

Table 2 Comparison of clinical characteristics in patients with ≥6 years between onset of proteinuria and renal biopsy and in those with an interval of <6 years in immunoglobulin (IgA) nephropathy (*IgAN*)

<i>IgAN</i>	<6 years (n = 68)	≥6 years (n = 46)	P value
Age (year)	35.25 ± 14.99	45.15 ± 13.63	<0.001
Male:female	35:33	24:22	0.9
Interval from onset (year)	2.07 ± 1.55	14.33 ± 6.85	<0.001
BP (S) mmHg	121.68 ± 15.06	126.84 ± 16.33	0.13
BP (D) mmHg	71.52 ± 10.63	76.94 ± 12.19	0.02
Urinary protein excretion (g/day)	0.85 ± 0.66	0.77 ± 1.29	0.68
Hematuria score	2.68 ± 1.43	2.24 ± 1.73	0.15
Crea (mg/dl)	0.95 ± 0.50	1.11 ± 0.66	0.02
Ccr (ml/min)	80.53 ± 23.48	65.31 ± 24.58	<0.001
G grade (G0:G1:G2:G3)	14:15:25:14	4:5:19:18	0.04
G grade score	1.57 ± 1.04	2.11 ± 0.92	0.01
T grade (T1:T2:T3)	24:35:9	8:31:7	0.10
T grade score	1.78 ± 0.67	1.98 ± 0.58	0.09
MMI (%)	13.3 ± 5.1	14.4 ± 4.8	0.21
ACE polymorphism (DD:ID:II)	15:25:28	9:22:15	0.49
PAI-1 polymorphism (4G4G:4G5G:5G5G)	29:30:9	11:24:11	0.08

Serum creatinine in mg/dl may be converted to μmol/l by multiplying by 88.4

BP (S) systolic blood pressure, BP (D) diastolic blood pressure, Crea creatinine, Ccr creatinine clearance, MMI mesangial matrix index, ACE angiotensin converting enzyme, PAI-1 plasminogen activator inhibitor-1

Table 3 Comparison of clinical characteristics in patients with ≥ 6 years between onset of proteinuria and renal biopsy and in those with an interval < 6 years in mesangioproliferative glomerulopathy without immunoglobulin (Ig)A deposition (N-IgAN)

N-IgAN	< 6 years ($n = 45$)	≥ 6 years ($n = 39$)	<i>P</i> value
Age (year)	37.58 \pm 18.56	44.769 \pm 10.21	0.05
Male:female	26:19	24:15	0.90
Interval from the onset (year)	1.70 \pm 1.62	13.92 \pm 7.05	< 0.001
BP (S) mmHg	126.44 \pm 19.87	129.85 \pm 14.58	0.15
BP (D) mmHg	73.38 \pm 12.13	80.00 \pm 10.77	0.04
Urinary protein excretion (g/day)	0.46 \pm 0.69	0.55 \pm 0.61	0.18
Hematuria score	1.51 \pm 1.83	1.13 \pm 1.28	0.60
Crea (mg/dl)	0.86 \pm 0.28	0.92 \pm 0.35	0.40
Ccr (ml/min)	92.79 \pm 32.72	85.38 \pm 25.72	0.27
G grade (G0:G1:G2:G3)	23:11:7:4	10:17:7:5	0.10
G grade score	0.82 \pm 1.00	1.18 \pm 0.97	0.06
T grade (T1:T2:T3)	33:7:5	25:7:7	0.60
T grade score	1.38 \pm 0.68	1.54 \pm 0.79	0.33
MMI (%)	9.30 \pm 3.02	10.45 \pm 3.67	0.17
ACE polymorphism (DD:ID:II)	5:19:21	3:22:14	0.43
PAI-1 polymorphism (4G4G:4G5G:5G5G)	19:20:6	20:16:3	0.59

Serum creatinine in mg/dl may be converted to $\mu\text{mol/l}$ by multiplying by 88.4

BP (S) systolic blood pressure, BP (D) diastolic blood pressure, Crea creatinine, Ccr creatinine clearance, MMI mesangial matrix index, ACE angiotensin converting enzyme, PAI-1 plasminogen activator inhibitor-1

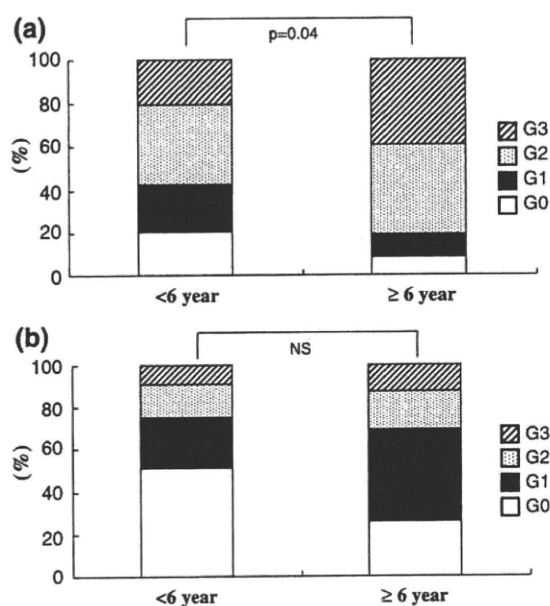


Fig. 3 a Degree of pathological glomerular changes are significantly and severely advanced when examined by chi-square test in immunoglobulin (Ig)A nephropathy (IgAN) in a time-dependent manner. The ratio of G2+G3 is 80.4% in patients for whom the interval between the onset proteinuria and renal biopsy was ≥ 6 years. On the other hand, the ratio of G2+G3 was 57.4% in patients with an interval < 6 years. b Degree of pathological glomerular change is not statistically different according to chi-square test in patients with intervals between the onset of proteinuria and renal biopsy > 6 years of mesangioproliferative glomerulopathy without immunoglobulin (Ig)A deposition (N-IgAN) compared with those whose intervals were < 6 years. Ratio of G2+G3 was 30.8% in patients with an interval of > 6 years. On the other hand, the ratio of G2+G3 was 24.4% in patients with an interval of < 6 years

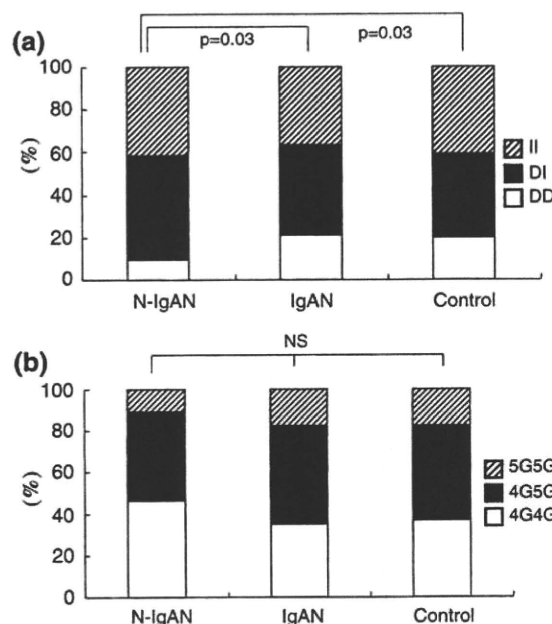


Fig. 4 a Frequency of the DD genotype of angiotensin-converting enzyme (ACE) was significantly lower in patients with mesangioproliferative glomerulopathy without immunoglobulin (Ig)A deposition (N-IgAN) than in those with IgAN or healthy control volunteers. b Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene allele frequency of 4G4G, 4G5G, and 5G5G is similar in patients with mesangioproliferative glomerulopathy without IgA deposition (N-IgAN), with IgA nephropathy (IgAN), and healthy control volunteers

References

1. Bohle A, Wehrmann M, Bogenschutz O, Batz C, Vogt W, Schmitt H, et al. The long-term prognosis of the primary

- glomerulonephritis. A morphological and clinical analysis. *Pathol Res Pract.* 1992;188:908–24.
2. Kobayashi Y, Tateno S, Hiki Y, Shigematsu H. IgA nephropathy: prognostic significance of proteinuria and histological alterations. *Nephron.* 1983;34:146–53.
 3. Chida Y, Tomura S, Takeuchi J. Renal survival rate of IgA nephropathy. *Nephron.* 1985;40:189–94.
 4. Schena FP. A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide. *Am J Med.* 1990;89:209–15.
 5. D'Amico G. Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy and membranoproliferative glomerulonephritis: survey of the recent literature. *Am J Kidney Dis.* 1992;20:315–23.
 6. Lee DY, Kim W, Kang SK, Koh GY, Park SK. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in patients with minimal-change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron.* 1997;77:471–3.
 7. Gaillard MC, Mahadeva R, Lomas DA. Identification of DNA polymorphisms associated with the V type alpha1-antitrypsin gene. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1444:166–70.
 8. Frishberg Y, Toledano H, Becker-Cohen R, Feigin E, Halle D. Genetic polymorphism in paraoxonase is a risk factor for childhood focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:1253–61.
 9. Yorioka T, Suehiro T, Yasuoka N, Hashimoto K, Kawada M. Polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and clinical aspects of IgA nephropathy. *Clin Nephrol.* 1995;44:80–5.
 10. Yoshida H, Mitarai T, Kawamura T, Kitajima T, Miyazaki Y, Nagasawa R, et al. Role of the deletion of polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy. *J Clin Invest.* 1995;96:2162–9.
 11. Harden PN, Geddes C, Rowe PA, McIlroy JH, Boulton-Jones M, Rodger RS, et al. Polymorphisms in angiotensin-converting-enzyme gene and progression of IgA nephropathy. *Lancet.* 1995;345:1540–2.
 12. Suzuki H, Sakuma Y, Kanesaki Y, Eiro M, Asahi K, Sanada H, et al. Close relationship of plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and progression of IgA nephropathy. *Clin Nephrol.* 2004;62:173–9.
 13. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature.* 1992;359:641–4.
 14. Ludwig E, Corneli PS, Anderson JL, Marshall HW, Lalouel JM, Ward RH. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with myocardial infarction but not with development of coronary stenosis. *Circulation.* 1995;91:2120–4.
 15. Uemura K, Nakura J, Kohara K, Miki T. Association of ACE I/D polymorphism with cardiovascular risk factors. *Human Genet.* 2000;107:239–42.
 16. Schena FP, D'Altri C, Cerullo G, Manno C, Gesualdo L. ACE gene polymorphism and IgA nephropathy: an ethnically homogeneous study and a meta-analysis. *Kidney Int.* 2001;60:732–40.
 17. Suzuki S, Suzuki Y, Kobayashi Y, Harada T, Kawamura T, Yoshida H, et al. Insertion/deletion polymorphism in ACE gene is not associated with renal progression in Japanese patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:896–903.
 18. Pei Y, Scholey J, Thai K, Suzuki M, Cattran D. Association of angiotensinogen gene T235 variant with progression of immunoglobulin A nephropathy in Caucasian patients. *J Clin Invest.* 1997;100:814–20.
 19. Schimdt SE, Stier R, Hartung G, Stein J, Bahnisch AJ, Woodroffe AR, et al. No association of converting enzyme insertion/deletion polymorphism with immunoglobulin A glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 1995;26:727–31.
 20. Sakai H, Abe K, Kobayashi Y, Koyama A, Shigematsu H, Harada T, et al. Joint Committee of Ministry of Health and Welfare of Japan and Japanese Society of Nephrology. Clinical guidelines of IgA nephropathy. *Jpn J Nephrol.* 1995;37:417–21.
 21. Churg J, Sobin LH. Renal disease: classification and atlas of glomerular disease. Tokyo, Japan: Igaku-shoin; 1982.
 22. Walburger DK, Afonina IA, Wydro R. An improved real time PCR method for simultaneous detection of C282Y and H63D mutations in the HFE gene associated with hereditary hemochromatosis. *Mutat Res.* 2001;432:69–78.
 23. Kuriki M, Asahi K, Asano K, Sakurai K, Eiro M, Suzuki H, et al. Steroid therapy reduces mesangial matrix accumulation in advanced IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1311–5.
 24. Ohishi M, Fujii K, Minamino T, Higaki J, Kamitani A, Rakugi H, et al. A potent genetic risk factor for restenosis. *Nature Genet.* 1993;5:324–5.
 25. Higashimori K, Zhao Y, Higaki J, Kamitani A, Katsuya T, Nakura J, et al. Association analysis of a polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene with essential hypertension in the Japanese population. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;191:399–404.
 26. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest.* 1990;86:1343–6.
 27. Singhal PC, Santiago A, Satriano J, Hays RM, Schlondorff D. Effects of vasoactive agents on uptake of immunoglobulin G complexes by mesangial cells. *Am J Physiol.* 1990;258:F589–96.

診 断 と 治 療 [第 98 卷 ・ 第 4 号] 別 刷

2010 年 4 月 1 日 発 行

発 行 所 株 式 診 断 と 治 療 社

ステージ2

- ◎CKDステージ2
- ◎蛋白尿
- ◎微量アルブミン尿
- ◎心血管危険因子

Author 旭 浩一*, 渡辺 毅*

福岡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

Headline

1. CKDステージ2の診断に必須の「何らかの腎障害を示唆する所見」として、蛋白尿（アルブミン尿）が特に重要である。
2. CKDステージ2では自覚症状を伴わないことが通常であるが、蛋白尿は末期腎不全（ESRD）、心血管系疾患（CVD）発症の危険因子である。
3. CKDステージ2では進行性または寛解・治癒可能な腎疾患を見逃すことのないよう、0.5 g/gクレアチニン以上または2+以上の蛋白尿が存在する場合や、蛋白尿と血尿がともに陽性（1+以上）の場合は腎臓専門医に紹介し、腎生検を含めた精査を行う。
4. 紹介基準を満たさないCKDステージ2ではかかりつけ医の役割が重要であり、ESRDやCVD発症のリスクを十分に認識しつつ、生活習慣病に対する十分な介入（禁煙、血糖、血圧、脂質などの厳格な管理）をしながら、蛋白尿（アルブミン尿）の減少、腎機能障害の抑制、CVDのリスク軽減を主眼とした治療を進め、必要に応じて腎臓専門医と連携する。

はじめに

近年、透析・移植を要する末期腎不全（end-stage renal disease; ESRD）患者が先進工業国のみならず全世界的に著しく増加し、国民保健上の問題となるとともに医療経済も圧迫している。さらに、蛋白尿（アルブミン尿）と腎機能低下は心血管疾患（cardiovascular disease; CVD）発症の独立した危険因子であり、生命予後にも重大な影響を及ぼす危険因子であることが改めて認識され、2002年にアメリカ National Kidney foundation, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K-DOQI) work group のガイドラインで、アルブミン尿などの腎疾患の徴候または糸球体濾過量（glomerular filtration rate; GFR）が60 mL/min/1.73 m²未満の腎機能低下が3か月以上継続する病態として定義される慢性腎臓病（chronic kidney disease; CKD）の概念と対策の必要性が提唱された。

CKDはESRD, CVD, 死亡（ハードアウトカム）のリスクの高い患者を早期に抽出し、集団的、社会的視点からの予防を目的とする病態論から捉えた症候群であり、原疾患（病因）を問わない腎臓病学の新たな概念といえる。CKDは腎機能別にステージ分類がなされ、各ステージに応じた対策が求められている。本稿ではCKDステージ2への対処にあたっての考え方を中心に総論的に概説する。

CKDステージ2の定義と疫学

CKDのステージ分類における腎機能の評価には、血清クレアチニン（Cr）値に基づく日本人独自の推定糸球体濾過量（eGFR）推算式（ $eGFR = 194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287}$ 、女性の場合、 $\times 0.739$ ）を用いる¹⁾。

CKDステージ2は「血液、尿、画像、病理組織検査で何らかの腎障害を示唆する所見があり、GFRの軽度低下（60～89 mL/min/1.73

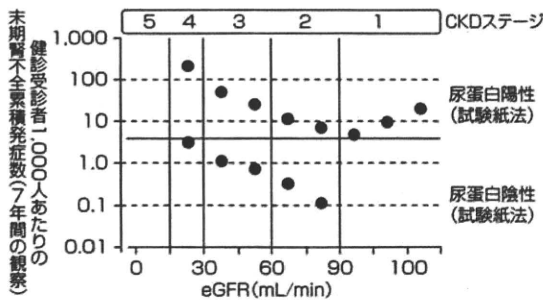


図1 GFR低下と蛋白尿の有無による末期腎不全累積発症率

蛋白尿を伴うCKDステージ2では蛋白尿を伴わないステージ3のESRD発症のリスクを上回る。(文献3)より改変(文献2)のデータに基づく)

m²)を認める」時期と定義され、腎機能の低下だけでなく、ステージ1と同様に「何らかの腎障害を示唆する所見」が存在することが必須であり、特に蛋白尿(アルブミン尿)の存在が極めて重要である。この点が蛋白尿(アルブミン尿)の有無を問わずeGFRのみで分類されるステージ3~5と異なる点である。

日本腎臓学会疫学ワーキングの調査では、わが国におけるCKD患者数は慢性維持透析患者も含めて、成人人口の約13%(約1,330万人)であり、うち尿蛋白定性反応陽性を呈するステージ2は約1.7%(約170万人)と推定されている¹⁾。しかし、いわゆる微量アルブミン尿陽性者を加えるとさらに多数となると予測される。

CKDステージ2への対策の必要性—末期腎不全と心血管リスクの捉え方

CKDステージ2ではCKDによる症状は一般的にはない。血清Crの上昇は軽微であり、多くは蛋白尿(アルブミン尿)によって発見される。CKDステージ2への対処を考える場合、たとえばeGFR 60~89 mL/min/1.73 m²に相当する比較的軽度の腎機能低下であっても、蛋白尿はESRDとCVD発症の危険因子であり、微量アルブミン尿も少なくともCVD発症

の危険因子であると捉えることが重要である。

1. 蛋白尿とESRD

CKDステージ2に相当する腎機能低下において、蛋白尿はESRD発症のリスクを増大させる。沖縄県の健診受診者の経年追跡²⁾によると、腎機能や蛋白尿(試験紙法)の有無別にみたESRD累積発症率(7年間)は、蛋白尿の存在により明らかに増加し、ステージ2も含むすべてのステージで、蛋白尿の存在がESRDのリスクを大きく増大させる(図1)³⁾。さらに、蛋白尿は腎機能低下を加速させる危険因子でもある。欧米の一般住民コホートでの平均6.2年の経時的なeGFR低下速度の観察では、年齢、性別で調整したeGFR低下速度は尿中蛋白排泄量の増加とともに増大し³⁾、各CKDステージ別でも蛋白尿の程度とeGFR低下の勾配は相関する⁴⁾。

2. 微量アルブミン尿、蛋白尿とCVD

蛋白尿(アルブミン)尿は微量アルブミン尿レベルからCVDの危険因子となる。微量アルブミン尿が糖尿病性腎症、高血圧症においてCVDの危険因子となることは知られているが、一般住民コホートにおいてもCVDによる死亡の発生率はすでに微量アルブミンレベルから増加し、アルブミン排泄量の増加に伴い直線的に増加することが示されている(図2)⁵⁾。現在、微量アルブミン尿は腎のみならず冠動脈、脳血管、網膜動脈等の全身の抵抗血管障害を反映するCVDの早期マーカーと捉えられている⁶⁾。

3. 血尿とESRD

血尿(試験紙法)に関しては、わが国の健診コホートにおいて男性のみでESRDの有意の予測因子であったが、蛋白尿(試験紙法で1+以上、オッズ比2.71)に比べるとインパクトは小さい。女性の場合は血尿の陽性率が高く、血尿とESRD発症の相関はより小さくなる⁷⁾。よって、血尿単独の場合は画像検査を

含む尿路系の異常の検索を優先する。一方で、蛋白尿と血尿が合併する場合は、ESRDへの進展の危険は高くなることが示されている⁷⁾ので対応に注意を要する。

CKDステージ2の診療にあたっての基本的な考え方

「日本腎臓学会（編）：CKD診療ガイド2009. 東京医学社」（以下、CKD診療ガイド）ではCKDステージ2の診療計画として、①CKDの診断と治療の開始、②合併症や併存疾患の治療、③CKD進展を遅延させる治療、④CVDリスクを軽減させる治療、⑤腎障害進行度の評価を行うことを推奨している（上記①～④）はCKDステージ1と共通）。このような考え方を念頭に、実際の診療における要点を整理する。

1. 病因の診断—腎臓専門医への紹介のタイミング

まずCKDの原因精査として狭義の腎疾患（糸球体腎炎、間質性腎炎、血管炎、膠原病等による腎障害）の診断を可能な限り行うことが望ましい。このような腎疾患は進行性の場合があり、早急に腎臓専門医に紹介して腎生検を含む精査により診断を確定し、原疾患を寛解・治癒を目指した特異的な治療を速やかに開始することが原則である。また、わが国の健診で多く発見されるIgA腎症などの慢性糸球体腎炎は、早期にステロイドや免疫抑制薬などによる積極的治療を行うことで寛解導入できる場合も多い。したがって、CKDの比較的早期であるステージ2の段階でこのような腎疾患を確実に診断し、進行抑制や寛解・治癒を目指した積極的な治療につなげる必要がある。

CKD診療ガイドでは、進行性または寛解・治癒可能な腎疾患を疑い、腎臓専門医に紹介するタイミングとして、①0.5 g/g Cr以上または2+以上の蛋白尿、②eGFR50 mL/min/1.73

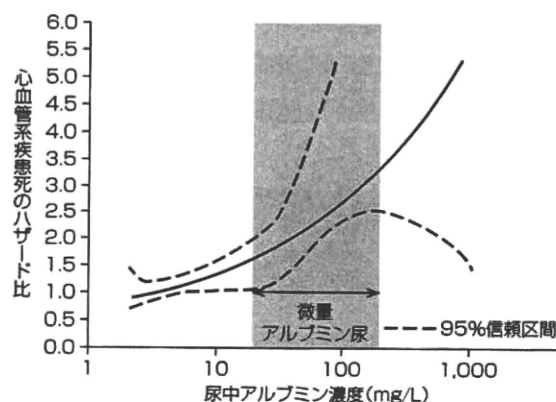


図2 一般住民における尿中アルブミン濃度と心血管系疾患死の関係

グローニンゲン（オランダ）の一般住民40,548人の尿中アルブミン濃度と心血管系疾患死との関係。Cox比例ハザードモデルを用いての検討（追跡期間中央値961日）。（文献5）より改変）

m²未満、③蛋白尿と血尿がともに陽性（1+以上）を提示している。CKDステージ2では、①、③に該当するときにそのタイミングである。その他、主治医の判断で腎疾患を疑う場合は随時専門医への紹介を考慮する。

2. CKD進行とCVD発症のリスク評価と治療—かかりつけ医による管理

紹介基準を満たさない高血圧や糖尿病など生活習慣病によるCKDステージ2では、かかりつけ医による管理が中心となる。CKD診療ガイドでは、次の項目によりCKD進行やCVD発症のリスクを定期的に評価することを推奨している。

- ①毎診察時：血圧測定
- ②1～3か月ごと：HbA_{1c}（糖尿病の場合）
- ③3～6か月ごと：検尿（尿蛋白/尿Cr比，糖尿病の場合尿中微量アルブミンも含め）、血清Cr（eGFR）、一般血液検査、血清脂質、血清電解質、血清総蛋白、血清アルブミン
- ④1年ごと：胸腹部X線検査、心電図
- ⑤必要に応じ：腎エコー、腎CT

上記のリスク評価と同時にCKDの進行度も評価し、急速に尿蛋白が増加する場合や腎機能障害が進行する場合は、自覚症状がなく

でも早めに腎臓専門医に紹介する。

併存する高血圧症，糖尿病，脂質異常症（低HDL-C血症），喫煙習慣はCVDの古典的心血管危険因子であるばかりでなく，蛋白尿（+血尿）とともにCKDステージ3以上への進行の危険因子でもある⁸⁾。したがって，前述の「CKD進展を遅延させる治療」や「CVDリスクを軽減させる治療」にあたっては，レニン-アンジオテンシン系阻害薬の使用を中心とした蛋白尿（アルブミン尿）減少を意図した治療とともに，血圧，血糖，および脂質の管理と禁煙指導が特に重要である。個別の介入ポイント（生活習慣，栄養，血圧，血糖，脂質，蛋白〈アルブミン〉尿など）に関する具体的な対処法は他稿に譲るので参照されたい。血糖や血圧のコントロールに難渋する症例につ

いて，それぞれの専門医と躊躇なく連携することもいうまでもなく大切である。

おわりに

CKDステージ2への対処にあたっての基本的な考え方を概説した。このステージへの対処は，無症状に存在しうる腎機能障害と蛋白尿（アルブミン尿）がESRDやCVD発症の危険因子となることを想起することが始点となる。そのうえで，専門医との連携のもと，可能な限り原因疾患を特定して寛解・治癒を目指す治療をまず試みる努力をすべきである。かかりつけ医の一般診療では，生活習慣病に対する十分な介入を継続しながら，腎機能障害進行の抑制，CVDのリスク軽減を図ることが基本姿勢となる。

- 文献 1) Imai E, et al.: Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol* 13:621-630, 2009
- 2) Iseki K, et al.: Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. *Am J Kidney Dis* 44:806-814, 2004
- 3) Gansevoort RT, et al.: The case for using albuminuria in staging chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 20:465-468, 2009
- 4) Brantsma AH, et al.: Cardiovascular and renal outcome in subjects with KDOQI stages 1-3 chronic kidney disease: The importance of urinary albumin excretion. *Nephrol Dial Transplant* 23:3851-3858, 2008
- 5) Hillege HL, et al.: Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 106:1777-1782, 2002
- 6) Ito S, et al.: Strain vessel hypothesis: a viewpoint for linkage of albuminuria and cerebrocardiovascular risk. *Hypertens Res* 32:115-121, 2009
- 7) Iseki K, et al.: Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 63:1468-1474, 2003
- 8) Yamagata K, et al.: Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 71:159-166, 2007

著者連絡先 (〒960-1295) 福島県福島市光が丘1
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 旭 浩一

序 文*

渡辺 毅** 松尾清一***

本年度は、腎臓病のなかで、腎と生命の予後に対する影響が大きく、近年治療に関するエビデンスが集積され、臨床的にも注目されている「IgA腎症」、「糖尿病性腎症」「ループス腎炎」「顕微鏡的多発血管炎」に焦点をあて、4人のエキスパートの先生に講演いただいた。順に、拝聴した内容と印象を述べたいと思う。ただし、内容の聞き違いや理解不足があればご批判いただきたい。

1. 「IgA腎症の本質と扁桃摘パルス療法」で、堀田修氏（IgA腎症根治治療ネットワーク、仙台社会保険病院）は、IgA腎症は、旧来の不治の疾患との概念から扁桃摘出術ステロイドパルス併用療法（扁桃摘パルス療法）の普及によって寛解・治癒が可能となったことを共通認識（前提）としたうえで、組織学的な予後分類（4つの病型）に基づく活動性病変と蛋白尿の量（1日1g以上）によるステロイド治療の選択法に対して疑問を投げかけられた。ご自身の多くの症例の観察から、従来からの予後分類は、急速進行性腎炎型を除けば、約30年で末期腎不全に至る緩徐進行型の病期を捉えているとの見解を述べられた。尿所見との対応では、糸球体の血管炎を反映した初期の血尿から、内皮細胞、上皮細胞障害を反映する蛋白尿を発症し、徐々に糸球体硬化、腎不全へと進行するわけである。一方、1988～2002年に血尿で発見さ

れた400人以上の患者における尿所見（血尿・蛋白尿）、CKDステージの進行と寛解後の再発率を指標とした長期予後の観察では、血尿発症から3年以内に扁桃摘パルス療法を行った場合（尿所見の寛解率90%以上）に比較して、それ以後に施行した場合の予後は明らかに悪く、7年以降だと効果がさらに乏しかったとのことである。したがって、緩徐進行型のIgA腎症の自然経過には、point of no remissionとpoint of no slowingの2つのポイントがあり、point of no remissionに至る前にできるだけ早期に扁桃摘パルス療法を行うべきであると主張された。多くの経験症例に裏打ちされ、説得力あるパラダイムシフト的な提言である。堀田先生には科学的実証と論文化による世界への情報発信が期待される。

2. 「糖尿病性腎症」では、名古屋大学の今井圓裕氏は、今までのエビデンスに基づいて、糖尿病性腎症の治療に関しては、腎症1,2期の早期の抑制が重要であるが、顕性蛋白尿出現後（腎症3期以降）にも厳格な血糖低下（HbA_{1c} 6.5%以下）、降圧（130/80 mmHg以下）を含む包括的治療の長期予後に対する有効性や遺産効果（legacy effect）が期待されるとされた。特に、厳格な降圧によって約40%に寛解も報告され、心血管イベント抑制も報告されている。今井氏は日本での激増する糖

* Preface for the session on "treatment of renal disease update"

key words : IgA nephropathy, diabetic nephropathy, lupus nephritis, microscopic polyangiitis

** 福島県立医科大学 WATANABE Tsuyoshi

(〒960-1295 福島市光が丘1)

*** 名古屋大学 MATSUO Seiichi

尿病患者と腎症患者の診療の問題点として、糖尿病の受療率が約 50%であり、糖尿病合併症である腎症の初期は症状が乏しいため、進行してから初診となることも少なくない点をあげた。一方、レニン-アンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬 (ACEI, ARB) が降圧薬として腎症発症抑制、蛋白尿減少、腎症進展抑制効果のエビデンスが多く、第一選択降圧薬であるが、最近のエビデンスから検討を要する以下のいくつかのポイントがあることを指摘した。① 1 型糖尿病を対象とした研究では、Lewis 研究のサブ解析では血清 Cr 値が正常の場合に限れば ACEI (Captopril) の効果が認められず、最近の DIRECT 研究においては微量アルブミン尿の出現を ARB (losartan) がむしろ増悪させたことから、腎機能正常の 1 型と 2 型糖尿病による腎症の治療法が同じでよいかという問題を提起した。② 2 型糖尿病の蛋白尿と予後の関連に対しては、ARB は微量アルブミン尿から顕性蛋白尿 (IRMA-2, INNOVATION など)、顕性蛋白尿から末期腎不全抑制 (RENAAL, IDNT など) のエビデンスが国内外で揃っているが、ACE-I のエビデンスは乏しい。また、ARB でも、RENAAL のように比較的長期に観察した研究でも、生命予後改善の証拠はなかった。一方、最近の ADVANCE 研究では、2 型糖尿病性腎症において、ACEI (perindril) と利尿薬 (indapamide) の併用によって、腎予後と同時に心血管死、総死亡も抑制する結果を得ている。③ ARB の心血管保護も議論すべき点が残っている。RENAAL (losartan), CHARM (candesartan) でも、心不全の発症抑制は証明しているが、心筋梗塞の発症は Ca 拮抗薬などほかの降圧薬と有意差が示されていない。一方、腎症が寛解すれば心血管イベントが抑制される可能性もあり、検討が必要である。④ 2 型糖尿病における ARB と ACEI の腎・心血管保護効果の同一性は、DETAIL (telmisartan と enalapril) によって示されている。2 型糖尿病における両者の併用に関しては、ONTARGET 研究では、ARB (telmisartan), ACEI (ramipril) 単独と両者の併用の 3 群で、脳卒中以外の複合エンドポイントに有意差はなく、腎予後

に関しては併用群で有意差はないが増悪傾向にあった。一方、降圧効果により群別し、心血管に関するエンドポイントに対する効果のサブ解析では、収縮期血圧 130 mmHg あたりを最下点とする J カーブ現象を認めたとの報告もあり、併用療法による過降圧の問題が再提言された。以上の今井氏らしい鋭い科学的視点からの問題提起は今後の課題を明確に示している。

3. 「ループス腎炎：ISN/RPS2003 分類ならびに治療に関する最近の治験」では、金沢医科大学の横山仁氏は、① ループス腎炎の疫学、日本腎臓学会の腎生検・腎臓病総合レジストリー (J-RBR/J-KDR) における現状、② ISN/RPS2003 分類を用いた病型評価に基づく臨床報告の評価、③ 最新のループス腎炎の治療法と課題について述べられた。① 2004~2008 年の新規透析導入の原疾患としてのループス腎炎は 262~302 例 (約 0.8%) 程度、一方、透析導入平均年齢は 2008 年には 61.58 歳と最近 5 年間で約 3 歳高齢化した。また、J-RBR への登録は 2007 年の登録症例の 3.5% (29 例) である。② 金沢大学・金沢医科大学の自験例 (91 例) では ISN/RPS2003 分類の IV 型が 50% を占め、初回腎生検で IV-G または IV-S が、血清 Cr 値、臨床的再発とともに腎死の有意な予知因子であった。抗リン脂質抗体の存在やネフローゼ症候群の合併が生命予後 (透析導入後も含めて) の悪化要因であった。これまでの報告とも、IV-G、特に IV-G (A/C) の予後が悪いことは一致している。一方、IV-S に関しては、IV-G と予後は同等と考えられるが、壊死性病変を主とするものは病因や予後の再検討が必要である。また、薬剤 (bisphosphonate など) の合併症との鑑別が必要となる podocytopathy や collapsing glomerulonephritis の評価は今後の検討が必要であるとされた。治療に関しては、IV 型 (WHO 分類) には methyl-prednisolone パルス療法と静注 cyclophosphamide による NIH プロトコールが基準治療で、最近 V 型にも有効性が最近報告された。しかし、V 型では再発率が 33% と高いのが問題である。最近は、寛解導入や維持療法に、MMF, tacrolimus や抗 CD20

抗体 rituximab などの有効性が報告されている。しかし、北米を中心に実施された LUNAR 研究では、抗 CD20 抗体は副腎皮質ステロイド・MMF 併用群に対して腎機能、蛋白尿、尿沈渣所見の改善で優位性を証明できなかった。また、tacrolimus に関しては、現在進行中の特定使用成績調査 TRUST 研究の結果が待たれる。治療法に関しては、さらなる検討が必要とのことであった。以上の内容は、専門家らしい視点からの啓発的な内容で大変勉強になった。

4. 「顕微鏡的多発血管炎の腎障害」で、杏林大学の有村義宏氏は、顕微鏡的多発血管炎 (MPA) は社会の高齢化によって増加している全身疾患で、基本的には診断・治療介入の遅れによって、腎では壊死性半月体性糸球体腎炎をきたし、臨床的には急速進行性腎炎から透析導入や死亡の原因となる疾患であることを再確認された。MPA の診断は、抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 測定、特に一般的な標的抗原である myeloperoxidase (MPO) と proteinase3 (PR3) の ELISA の一般化で、以前に比較して診断が容易になったが、診断の遅れから、高度腎障害の時点で発見され、治療が無効または副作用が出現し、その結果、透析導入、血管炎や感染症で死亡する例が存在することに注意を喚起された。そこで MPA の予後改善のため、現在の臨床的課題について指摘された。① 診断に関しては、本疾患は組織学的には巣状壊死、巣状硬化、壊死性半月体、半月体腎炎、慢性腎炎、末期腎不全 (腎硬化) の病像が絡み合いながら進行 (I~IV 期) してゆくが、全身症状に乏しい高齢者の腎限局型の早期の段階での診断が困難とされた。一般的に、MPA の早期診断に関する問題点は、1) 初期診断における感染症との鑑別、2) ほかの疾患 (悪性腫瘍、自己免疫疾患) による ANCA 陽性症例との鑑別、3) ANCA 関連血管炎の亜分類、特に Wegener 肉芽腫との鑑別 (Chapell-Hill 分類基準、米国リウマチ学会分類、Lanham 分類、Watts のアルゴリズム分類などの診断基準が存在する

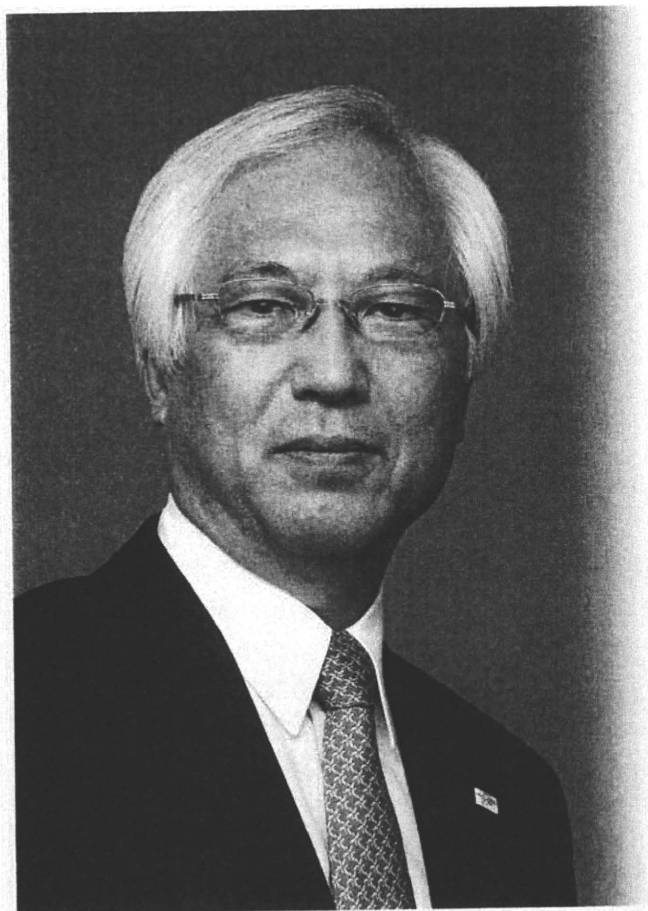
が、再評価が必要)、4) 寛解時の ANCA 再陽性化と再燃の関連、5) ANCA 陰性の再燃の診断などの問題があると指摘された。診断に最も優良な ANCA 測定についても、MPO-、PR3-、azurocidine-ANCA の ELISA や蛍光抗体法にても ANCA 陰性の初期診断困難症例も存在する。この場合は、Capture ELISA など高感度な ANCA 測定試薬への測定法変更も考慮すべきとされた。早期診断によって MPA の短期予後は明らかに改善しているが、寛解導入後約 20~40% に再燃が認められ、長期予後の改善には、再燃の予防と早期発見が必要となる。寛解期の ANCA 再陽性化が再燃の予知因子となるかは議論があるが、ANCA 抗体価の持続的上昇がある場合は腎炎や血管炎の再燃の危険が高いと考えるべきであるとされた。この再燃率は、免疫抑制療法強化によって抑制される。一方、臨床的に再燃が疑われるにもかかわらず、ANCA 陰性の症例が相当数ある。この場合は、臨床的には、上述の方法で ANCA 測定の感度を上げる努力が前提であるが、臨床的判断が重要である。治療に関しては、ANCA 関連血管炎の標準的治療はステロイド+cyclophosphamide であるが、日本では厚生労働省合同研究班の研究グループ JMAAV で前向き研究による検証が進んでいる。また、cyclophosphamide の経口と静注の比較 (CYCLOPS 研究)、重症血管炎での methyl-prednisolone と血漿交換の比較 (MEPEX 研究)、rituximab と cyclophosphamide の比較などの臨床研究が進行中である。一方、寛解維持療法に関しては、MMF の再燃予防、ステロイド減量効果が報告され、現在 EUVAS 研究で前向きに検討され、CYCAZAREM 研究では azathioprine と cyclophosphamide の比較、わが国の厚生労働省の難治性腎疾患研究班では mizoribin の効果の検証などの臨床研究が実施中で、結果が期待されている。この講演は、氏のライフワークともいえる MPA の克服にかける意気込みが伝わってくる素晴らしいものであった。

慢性腎臓病 (CKD) 患者数は1330万人に達し、成人の8人に一人はCKDであり、まさにCKDは国民病と言える～
CKDから透析療法が必要となる末期腎不全へと進行する患者が著しく増え、医療費を圧迫し、またCKD患者では心血管疾患の併発が多く、対策が必要になってきた～

※エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009(社団法人 日本腎臓学会 編)より

特別
寄稿

慢性腎臓病 (CKD) 対策は、 検尿と血清クレアチニン値から始まる



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 **渡辺 毅**

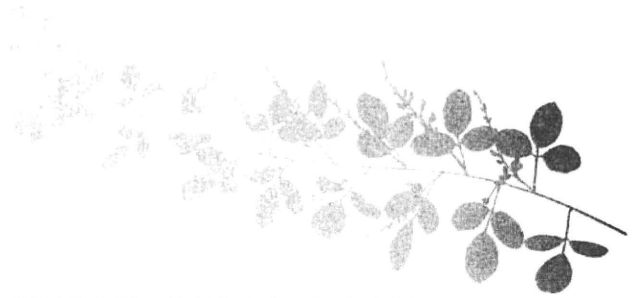
今、何故CKDなのか！

末期腎不全の増加は世界的な社会問題であり、2000年では世界で106.5万人、日本で20.6万人であった透析患者は、2010年には世界で210万人、日本で30万人に至ると予測され、昨年は約3万8000人が新規に透析導入された。医療費の約1兆5000万円は殆どが公費負担であり、これ以上の透析患者の増加は保険財政を圧迫する。

一方、近年、アルブミン尿・蛋白尿と腎機能(腎濾過量: GFR)の低下が、全世界的に死因の第一位(約30%程度)である心血管疾患に対して、糖尿病、高血圧などの従来の危険因子(古典的危険因子)と同等で独立の危険因子であるとの疫学的証拠(エビデンス)が多く報告された。

そのような背景から、末期腎不全と心血管イベントの危険因子として、アルブミン尿・蛋白尿などの腎疾患の徴候または腎機能低下が3ヶ月以上継続する病態として慢性腎臓病(CKD)の概念が、2002年に米国腎臓財団のガイドラインKidney Disease Outcomes Quality Initiative: K/DOQIにて提唱された: 「(1)病理、画像診断、





血液・尿異常で腎障害の存在が明らかで、特に蛋白尿（30mg/日以上）の存在が重要、(2)糸球体濾過量（GFR）の低下（CKD 3 : <60ml/min/1.73m²）、(1)、(2)のいずれか、又は両方が、3カ月間以上持続する」となっている。

日本人用のGFRの推算式（推定GFR=194×血清クレアチニン値^{-1.094}×年齢^{-0.287}、女性の場合；さらに×0.739）は日本腎臓学会によって策定された¹⁾。検尿と簡便なGFRの推算式の確立・普及により、日本のCKD 1-4患者1350万人（11.2%）を初め、全世界的に高頻度に存在する病態であることが判明した²⁾。

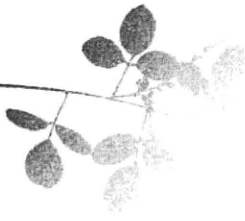
CKDの原疾患は多様であるが、日本社会の西欧化による肥満傾向を基盤とした生活習慣病が主たる予防可能な病因であり、その予防は、生活習慣病対策と一体であるべきである。CKD治療に関しては、最も高頻度で予後の悪いCKDである糖尿病性腎症を中心に、CKDの進展抑制のみならず寛解も可能で、他のCKD及び心血管イベントの危険因子に対する介入を加えた集約的強化療法によって、腎症の進行抑制と心血管疾患（CVD）の発症予防が同時に可能であることを証明された。

治療内容は、原疾患に特有の治療（糖尿病の血糖管理、IgA腎症（慢性腎炎）の扁桃腺摘除＋ステロイド療法、高血圧患者の降圧治療など）と慢性腎不全の進行予防・寛解を目指すCKDに共通の治療（レニンアンジオテンシン系（RAS）抑制薬を中心とした厳格な降圧とエリスロポエチン製剤による腎性貧血治療などの

腎不全病態の治療からなる）を病期によって組み合わせる。

このような背景から、国際腎臓学会（ISN）を中心に、世界的な規模で啓発と対策が始まっている。日本でも腎臓学会を中心としたCKD対策協議会を結成し、かかりつけ医と一般市民を対象とした啓発活動で成果を挙げている。また、CKD診療におけるかかりつけ医を対象とした「CKD診療ガイド」と腎臓専門医を対象としたエビデンスに基づいた「CKD診療ガイドライン」が診療指針として公表した。今後のCKD対策には、CKDのスクリーニングによる早期発見・保健指導と医療機関へのリクルート体制及びかかりつけ医と専門医の効率的な地域医療相互連携体制を繋ぐ効率の良いシステム（診療科間の連携、かかりつけ医と専門医の地域医療連携、医療スタッフ間の連携によるチーム治療）の形成が必要である。日本腎臓学会の「CKD診療ガイド」では、地域医療連携におけるかかりつけ医から腎臓専門医への紹介基準も明示された（①蛋白尿が（2+）または0.5g/日（g・Cr）以上、②蛋白尿陽性と血尿陽性、③eGFRが<50ml/min/1.73m²未満）。

今、何故CKDの啓発が必要なのか？それは、CKDが世界的に高頻度（common）に存在し、末期腎不全と心血管イベントの基盤病態として住民の健康生活の脅威（harmful）であるが、医学的には予防・治療可能（treatable）で、その診療指針などのツールも揃った今こそ国を挙げた対策が必要だからである。



CKD対策は、検尿と血清クレアチニン測定から始まる！

CKDスクリーニングにおける健診の意義は、検尿と腎機能評価によるCKDの早期発見とともにCKDの危険群である糖尿病、高血圧など生活習慣病の早期発見と保健指導、医療機関へのリクルートによるCKD発症予防である。日本では、学校検尿と職域健診、一般健診の制度が世界でも最も普及している。日本における慢性糸球体腎炎による透析導入は、近年は減少に転じ、導入年齢も徐々に高齢化（透析遅延）し、2006年には65.9歳と世界的に高齢に至っているなどは、これまでの検尿によるCKD早期発見の一定の成果であると推測される。

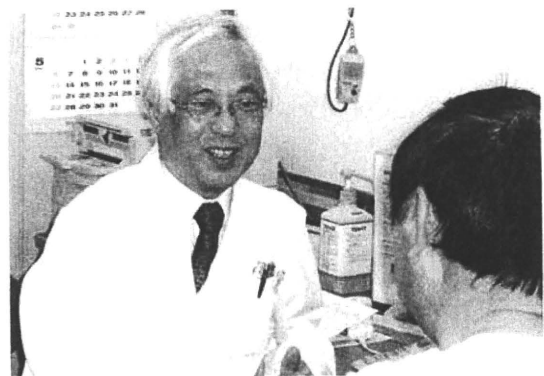
一方、内臓脂肪型肥満の増加によって、糖尿病腎症、腎硬化症による末期腎不全が増加し、動脈硬化性疾患、心血管イベントの主要な病因となっている原因は、国民の健診受診率の低さ（2005年度は全国平均43.8%）と同時に、糖尿病830万人、高血圧3500万人の予測患者数に対する受療率が3割程度（平成17年の厚労省の調査の糖尿病患者数246万9000人、高血圧患者数780万9000人）という低受療率も挙げられる。

このような背景から、健診の受診率向上と疾患の早期発見・治療という二次予防主体の健診から危険群の早期発見と保健指導を中心とした一次予防へと転換が求められる。

現在、実施されている特定健康診査・保健指導は40-74歳の受診者の追跡と内臓脂肪型肥満に対する保健指導が保険者に義務付けられ、その効果が期待される。一方、特定健康診査・保健指導では、CKDがシステム上位置付けられていない点は、CKDの早期発見という観点からは危惧される。すなわち、健診の必須項目から血清クレアチニン値が除かれたために腎機能評価が不可能で、必須項目の尿蛋白も受診勧奨項目でなく、保健指導の対象でない点は問題を残している。

また、我々の厚労省科研費による研究（渡辺班^{脚注}）の結果、特定健診では内臓脂肪型肥満が保健指導の前提であるが、日本人のCKDでは肥満やメタボリック症候群（Mets）の頻度は半数以下であり、CKDの多くは保健指導の対象とならないことが判明した。

今後は、特定健診の見直しに際して、(1)健診受診率の向上、(2)健診にて、検尿と血清クレアチニン値から推算するeGFRによるCKDの効率的スクリーニング、(3)検診結果の患者へ



診察する渡辺教授▶





のフィードバックと検査異常者の医療機関へ紹介システムの改善が課題と考えている。同時に、市民への啓発活動による企業健診、住民健診の受診率の向上と検査異常者の医療機関へのリクルート及び医療機関におけるフォローアップ体制の充実が必須である。

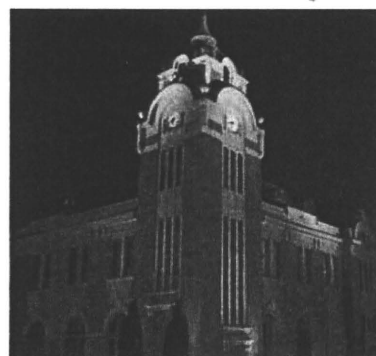
すなわち、CKDの対策は、健診や診療における検尿と血清クレアチニン値から推算するeGFRが総ての出発点である。

<文献>

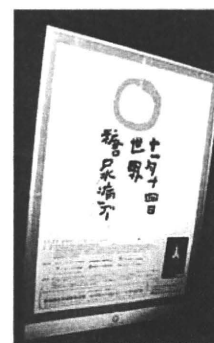
- 1) Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis.* 53(6): 982-992, 2009
- 2) Imai E, Horio M, Watanabe T, et al. Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in Japanese general population. *Clin Exp Nephrol.* 13(6): 621-630, 2009

脚注) 「今後の特定健康診査・保健指導における慢性腎臓病(CKD)の位置付けに関する検討」

平成19年～22年に実施している厚生省科学研究費の補助を受けた渡辺毅が主任研究者である研究。全国の自治体(北海道から沖縄までの人口規模1240万人)の特定健康診査のデータを収集し、解析することでCKD対策の面から特定健診・保健指導を評価し、健診方法などの改善について提言することを目的とする。現在、約58万人分のデータが集まっており、そのうち約6割が必須項目でない血清クレアチニン(Cr)値が測定され、eGFRの推算が可能であった。現在までに判明している結果は、健診受診した住民での頻度は、高血糖8.6%、高血圧31.4%、脂質異常3.9%、肝機能異常6.4%、CKD11.6%、尿蛋白陽性(試験紙法1+以上)4.9%(男7.3%、女3.3%)である。また、Metsは蛋白尿陽性やCKDの危険因子になっているが、蛋白尿陽性の5割以上、CKDステージ3で6割以上は非Metsであり、Metsの発見を目的とする現在の特定健診ではCKDの半数以上が見逃される可能性が示された。さらに、蛋白尿陽性やCKDによって保健指導レベルが上がることはなく、むしろCKDの進行(腎機能の低下)とともに保健指導の実施率やレベルは低下する傾向にあった。今、医療経済的検討を含めて様々な面から結果を解析している。



▲11月14日世界糖尿病デーブルーにライトアップされた郡山公会堂



Profile 渡辺 毅 (わたなべつよし)

昭和49年、東京大学医学部医学科を卒業後、東京大学医学部付属病院第一内科、米シカゴ州立大学生化学部の留学などを経て昭和62年東京大学で医学博士の学位を取得。東京大学医学部第一内科文部教官助教授に就任の後、平成9年より福島県立医科大学第三内科(現在は腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科に名称変更)教授。

<所属学会>

日本内科学会、米国内科学会正会員、日本腎臓学会、日本内分泌学会、日本高血圧学会、日本動脈硬化学会、日本血管内分泌学会、臨床分子医学学会、日本糖尿病学会、日本循環器学会、日本専門医制評価・認定機構