

綜合臨牀 第59巻第6号

(平成22年6月1日発行 別刷)

慢性腎不全の維持療法および悪化予防対策

Maintenance therapy and prevention for chronic renal failure patients

鈴木 穂孝
SUZUKI Hodaka

渡辺 毅
WATANABE Tsuyoshi

慢性腎不全の維持療法および悪化予防対策

Maintenance therapy and prevention for chronic renal failure patients

特集

鈴木 穂孝
SUZUKI Hodaka渡辺 毅*
WATANABE Tsuyoshi

腎不全を診る

Key words 慢性腎不全 CKD CVD メタボリックシンドローム

慢性腎不全(CRF)の終末像である透析患者数は毎年1万人前後増加し、2010年には30万人を超えると予想され¹⁾、透析患者数の抑制は緊急の課題となっている。また、透析患者やネフローゼ患者のみならずアルブミン尿などの軽微な腎障害でも、心血管病(CVD)の危険因子であることが示され、透析患者とCVD患者を減少させるため腎疾患の包括的な治療指針が必要となり、慢性腎臓病(CKD)の概念が生まれた。

CKDは表1のように病期分類され、CKD 3期以降は腎濾過量(GFR)60ml/min/1.73m²未満と定義される。CRFは、年の単位で進行し、腎不全による多彩な症状を呈する症候群であり、血清クレアチニン値(Cr)2.0mg/dl以上またはクレアチニンクリアランス50ml/min未満とされることが多く、CKD 3期以降とほぼ一致する。したがって、本稿ではCRFはCKD 3期以降として扱い、CKD診療ガイドライン²⁾に準拠しながら、臨床上的注意点などを加え、透析を除くCRFの維持療法および悪化予防対策について述べる。なお紙面の都合上、個々のエビデンスの詳細などは他文献^{2)~4)}を参考されたい。

表1 CKDのステージ分類

病期 ステージ	重症度の説明	進行度による分類 GFR mL/min/1.73m ²
	ハイリスク群	≥90(CKDのリスクファクターを有する状態で)
1	腎障害は存在するが、GFRは正常または亢進	≥90
2	腎障害が存在し、GFR軽度低下	60~89
3	GFR中等度低下	30~59
4	GFR高度低下	15~29
5	腎不全	<15

透析患者(血液透析、腹膜透析)の場合にはD、移植患者の場合にはTをつける。

医療法人社団望星会蓬莱東クリニック(福島市) 院長 *福島県立医科大学腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝科 教授

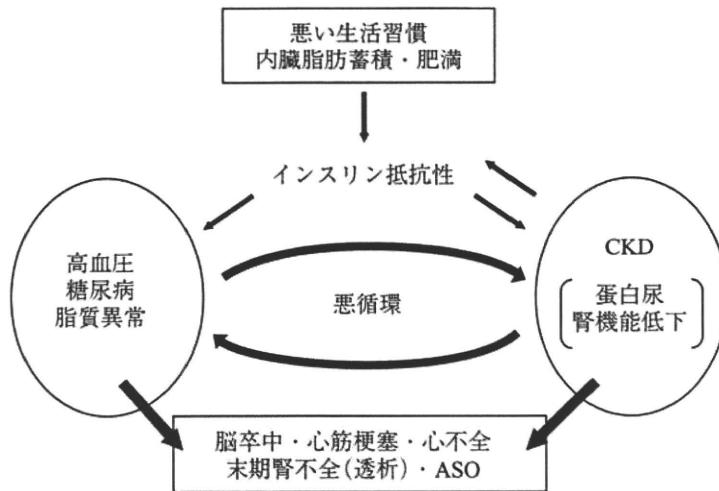


図1 生活習慣と心腎連関の概念(CKD ガイドライン2009より引用)

腎機能評価と CRF の診断

蛋白尿、血尿などの尿異常はCKDの診断基準であると同時に、CRFの診断の契機や発症の予知因子となる。CRFは、基本的には腎機能に基づいて診断されるため、腎機能評価をいかに正確に行うかが課題であった。腎機能評価には従来血清Cr値が使用されたが、盲目領域が広く初期の腎機能低下の診断には適さない。血清シスタチンC値は盲目領域が狭く、初期の腎不全の評価に適しているが、測定法の標準化などの問題から一般的でない。イヌリンクリアランスが最も正確に腎機能を反映するが、これも日常臨床では煩雑である。

そこで、日本腎臓学会では国内71施設、915名の患者のイヌリンクリアランスをもとに日本人のための推定GFR推算式($eGFR = 194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287}$ 女性では $\times 0.739$)を求めた。現在腎機能の評価にはこのeGFRが用いられる。腎不全では、急性・慢性の鑑別が重要であるが、エコーなど画像所見で腎皮質の萎縮を認めればCRFが疑われる。

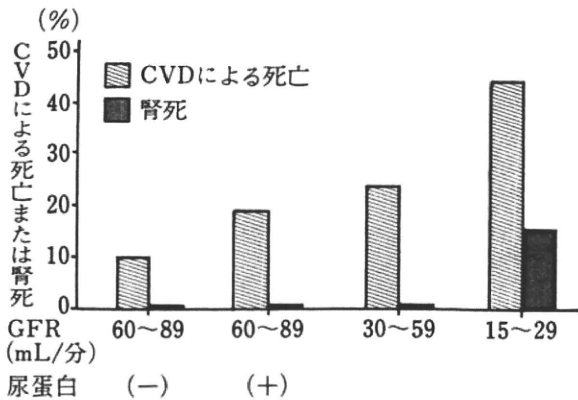
CRFの原疾患と患者数

日本腎臓学会CKD対策委員会の調査による

と、専門医による治療が必要なGFR 50ml/min 1.73m²未満の患者数は317万人と推測されている²⁾。新規透析導入者数は生活習慣病に関連した糖尿病性腎症と腎硬化症患者の増加が著しく、糖尿病性腎症が43.4%、慢性糸球体腎炎24%、腎硬化症10%、多発性嚢胞腎2.3%と続く¹⁾。CRF患者の疾患割合もこの比率に準ずると思われる。糖尿病性腎症や腎硬化症の発症には、悪い生活習慣(運動不足、喫煙、ストレスetc)やメタボリックシンドローム(MS)が深く関与しており、生活習慣改善はCRFの予防・治療の最も重要な因子である(図1)。

心腎連関(CRFとCVD)

CVDの発症率は、アルブミン尿を含む蛋白尿の程度と腎機能低下に比例し、CKDはCVDの最も重要な発症因子である⁵⁾。さらにCKD患者は、末期腎不全に至るより、CVDでの死亡率が高いことが報告された(図2)。透析導入患者の1/3に心不全がみられ⁶⁾、収縮能も拡張能も低下し⁷⁾、心筋繊維化がみられる。CKDにおけるCVD発症には、古典的な動脈硬化危険因子とともに、CRFに伴う高血圧、代謝性アシドーシス、貧血、電解質異常、高脂血症、尿毒素、高インスリン血症、高ホモシステイン血症、advanced glycation



(Keith DS, et al: Arch Intern Med 164:659-663, 2004 より引用, 改変)

図2 CKD ガイドライン 2009 より引用

表2 慢性腎不全の増悪因子

・高血圧	・尿路結石
・心不全	・薬剤
・糖尿病	・脱水
・蛋白尿	・肥満
・高脂血症	・喫煙
・生活習慣病	・加齢
・感染症	

end-products (AGEs)の蓄積, MS等の因子が複雑に関与する。個々の患者で, これら危険因子の病態を把握し, CAVI, 頸動脈超音波, 心電図, 心エコーなどを行うことが動脈硬化やCVDの病態評価に有用である。

CRF 患者の治療

CRF の治療の原則は, 糖尿病性腎症の血糖管理など必要な原疾患治療と, 腎不全進行の共通因子(表2)に対する治療により, 腎機能低下やCVD 発症を抑制することである。方法は, 生活指導, 食事療法, 薬物療法と末期腎不全に至った場合の腎代替療法に分けられる。本稿ではCRF に共通な増悪因子に対する治療のうち, 生活指導, 食事療法と薬物療法に限って概述する。

1. 生活指導

以前は運動負荷が腎機能を増悪させるとされ, 安静が推奨された。しかし有酸素運動が腎機能に

好影響との報告もあり⁸⁾, CRF 期でも過労を避け睡眠や休養を十分取れば, 安静を強いる必要はない。また, 喫煙, アルコール多飲, 肥満は腎機能増悪因子であり, 禁煙, 節酒, 肥満の是正を指導する。

2. 食事療法

食事療法の基本は, 異化を亢進させない十分なカロリー摂取と, 蛋白質制限である。厳格な蛋白質制限は, 腎保護効果が顕著との報告と, 限定的な効果しかないとの報告もあり⁷⁾, 見解の一致はみない。コンセンサスとして, 厳しい制限による患者のQOL 低下に配慮した蛋白質摂取0.6~0.8g/kg/day が推奨される。カロリー摂取量は, 標準体重, 年齢, 性別, 活動性をもとに決定される。成人男子で事務職, 軽い運動を行う活動レベルでは35~40kcal/kg/day を目安とし, 肥満や糖尿病があれば25~30kcal/kg/day に減じる。また, 減塩指導は血圧管理にも重要であり, 1日6g未満とする。CRF が進行し, 体液量過剰となると水分制限も必要となり, 1日尿量+400ml 程度が飲水量の目安となるが, 水分は食事にも含まれるため, 塩分制限が守られなければ効果はない。高K血症を認める場合は, 果物や生野菜などの制限や, 煮出し野菜の摂取などを指導する。注意点は, 野菜の煮出しは行っているが, 昆布や椎茸の出し汁を料理に用いたり, 抹茶やコーヒーなどにKが含まれることを知らない患者が多いことである。患者指導のさいは, 食品をお湯や水で抽出した液にはKが含まれる点を強調して説明するとよい。

3. 薬物療法

1) 降圧療法

GFR の低下速度は, 降圧程度が大きいほど遅くなる¹⁰⁾。高血圧ガイドライン¹¹⁾では, 腎障害を伴う患者の降圧目標は130/80mmHg, 蛋白尿1g/day 以上であれば125/75mmHg を推奨している。降圧薬は, 蛋白尿減少・腎保護効果と同時に左室肥大の抑制など心保護作用が報告されている

レニン-アンジオテンシン系(RAS)抑制薬であるACEIやARBを第一選択とし、効果不十分のときは、利尿薬またはCa拮抗薬を併用する。RAS抑制薬では高K血症や血清Crの急性の上昇に注意し、少量から投与を行い、開始初期は血清Cr、K値の定期的検査を行う。

2) 蛋白尿抑制治療

腎機能の低下速度は蛋白尿に比例するため¹²⁾、蛋白尿対策を行う。RAS抑制薬は降圧効果に加え、糸球体内圧の低下作用による蛋白尿減少効果がある。また、抗血小板剤やCa拮抗剤にも蛋白尿減少効果が報告された薬剤がある。蛋白尿については、eGFRが同じであっても蛋白尿の有無とその程度により、腎機能低下速度やCVDなど有害事象の発生率に差がみられることが報告されており、CKDガイドラインの見直しが検討されている。

3) 貧血治療

CRFではエリスロポエチン(EPO)の相対的不足、尿毒素による骨髄抑制や赤血球寿命の短縮のため腎性貧血を認める。腎性貧血と診断する前には、消化管出血などの腎性以外の貧血要因を必ず除外する。ヘモグロビン(Hg)の管理目標はCKDガイドライン、K/DOQIガイドライン、日本透析学会などが基準を示しているが、Hb 11g/dl未満ではEPO製剤の投与を検討し、Hb 10g/dl以上~12g/dl未満を管理目標とする。Hb 12g/dl以上では、死亡や心不全などのリスクが高まるとされ注意が必要である。鉄欠乏が存在する場合は、経口または静注で補充する。

4) 脂質異常の治療

脂質異常症のCKDに対する影響は多数の研究が示しており、TC上昇、TG上昇、LDLコレステロール(LDL-C)上昇、HDLコレステロール(HDL-C)低下はそれぞれCKD発症および進行の危険因子である。また、脂質異常はCVD発症の危険因子でもあり、管理目標はLDL-C 120mg/dl未満が推奨される。しかし、透析患者でHMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)の有用性を検討

した大規模試験¹³⁾¹⁴⁾では、スタチンを投与してもCVD発症率やCVDによる死亡率の改善はみられなかった。日本人CKD患者の脂質管理目標に対するエビデンスは不十分であり、大規模試験の結果を考慮すれば、動脈硬化の高リスク群や糖尿病患者などでは、早い段階からより厳しい管理基準が必要と思われる。

治療にはTC、LDL-Cを低下させ、蛋白尿減少や腎機能低下抑制効果があるスタチンを使用する。CRF期では、スタチンやフィbrate系薬を投与したさい、頻度は高くないが横紋筋融解症を生じることがある。症候の程度は、筋原性酵素の軽度上昇から急性腎不全を呈するまでさまざまであり、薬剤投与時はこれを念頭におく。スタチンとフィbrate系薬の併用はCKDのステージに関わらず原則禁忌であり、フィbrate系薬の単独投与もCKD4期以降では行わない。難治性ネフローゼ症候群に用いるシクロスポリンも、スタチンやフィbrateと併用したさい横紋筋融解症の危険が増すため併用しない。また、新しい薬剤として小腸内でコレステロール吸収を阻害するエゼチアゼムがある。エゼチアゼムはスタチンとの併用で強力にLDL-Cを低下させ、スタチン単独で効果不十分であったCKD合併の脂質異常症に対し、さらなる積極的治療が期待される。

4. 二次性副甲状腺機能亢進症(SHP)の治療

従来腎障害に伴う骨・ミネラル代謝異常は、骨病変を中心に腎性骨異常栄養症とよばれた。しかし、CKDに伴う骨・ミネラル代謝異常は、血管を含む全身に石灰化を引き起こし、生命予後に重大な影響を及ぼすことが明らかとなり、疾患観念の変化とともに骨ミネラル代謝異常(CKD-MBD)と呼ばれる。CRFでは活性型ビタミンD産生と血清Ca値の低下に伴い、副甲状腺ホルモン(PTH)の上昇がみられる。PTH上昇は血管石灰化により生命予後に影響を与えるため、PTH抑制に活性型ビタミンD製剤を投与する。このさい、P制限が不十分だと高Ca、高P血症を助長し、

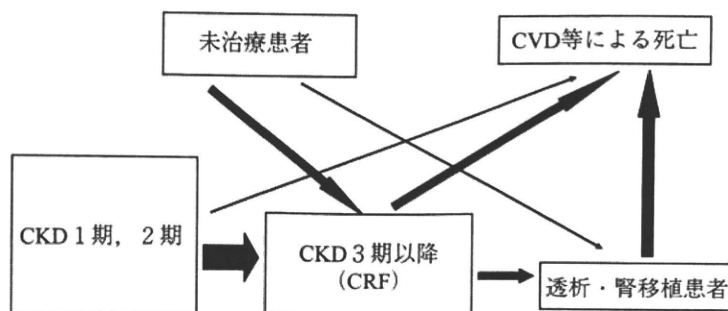


図3 CRF患者の発生と経過
透析患者を減らすにはCRFへの進展を抑制するとともに、未治療患者をなくす必要がある。

異所性石灰化を増悪させるため、必ず投与前に蛋白質・P制限食を指導し、血清P値の低下をはかる。血清P値5.5mg/dl以上では、食事制限に加え炭酸Ca製剤を投与する。

最近透析患者ではSHPの治療に、副甲状腺のCa受容体に作用してPTH分泌を抑制するシナカルセトや、高P血症にセベラマー塩酸塩や炭酸ランタンが使用可能となり、SHPやCKD-MBDの治療の幅が飛躍的に広がった。現時点でこれらの薬剤は保存期CRFでは使用できないが、Caを含まないP吸着剤は血管石灰化抑制のメリットがあり、透析患者以外の適応拡大が待たれる。

薬剤使用の注意

CRFでは正常者に比べ薬物の吸収、代謝、排泄の過程で違いがみられる。腎排泄薬剤だけでなく肝代謝薬剤でも、その代謝産物が腎排泄性であれば用量に注意を要する。減量が必要な代表的薬剤には、アミノグリコシド系、セフェム系、ニューキノロン系などの抗生剤、ヒスタミン受容体拮抗薬、向精神薬などがある。臨床でよく経験するのは、NSAIDsによる腎血流低下に伴う腎不全の悪化、利尿剤による脱水(腎前性腎不全)、ビタミンD製剤による高Ca血症、抗ウイルス薬による精神症状などである。造影剤使用後の透析は腎不全悪化予防には効果がなく、検査前後に生理食塩水の点滴を行う。MRI造影剤であるガドリニウムは腎性全身線維症との関連が指摘されており、

CRFには原則使用しない。その他、腎不全時の薬剤投与量の詳細については、腎不全時の薬物使用(臨床透析 2000 vol.16 no.3)などを参照されたい。

高齢CRFの治療の注意

高齢者ではCVDの合併が多く、急激な降圧によりCVDやCRFを助長することがあり、降圧はできるだけ緩やかに行う。急激な塩分制限も、食思不全や血圧低下の原因となり注意を要する。また、運動不足により骨折の危険が増大するため¹⁵⁾、散歩や体操など軽い運動を勧める。CRFでは上述のように、使用に注意を要する薬剤が多く、高齢者は複数の医療機関や診療科を受診していることが多いため、他院の処方にも注意を向ける。

終わりに

透析関連の医療費は全体の4%を超え、透析患者数の抑制は医療経済的にも大きな問題となっている。本稿ではCRF患者の維持療法や悪化予防法について述べてきたが、最大の課題はCRFを予防することにある。また、本稿では糖尿病性腎症について個別に触れられなかったが、糖尿病患者で治療されているのは全体の50%に過ぎず、未治療糖尿病患者の40%は糖尿病性腎症に至る。CRFや透析患者を減らすためには、未治療患者

をなくすことも不可欠である(図3)。そのためには検診受診の徹底、医療教育を小中学生時から行うなど、教育、行政を含めた総合対策が必要であろう。

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の透析状況の現況2008.
- 2) 日本腎臓学会編：CKD 診療ガイドライン2009.
- 3) 渡辺 毅：CKD の2つのエンドポイントと実態 世界のCKD の実態. 腎と透析67巻増刊：74-85, 2009.
- 4) 渡辺 毅：CKD 進展リスクファクター対策 脂質異常症. 日本臨床66巻9号：1761-1769, 2008.
- 5) Sarnak MJ, et al：Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Circulation* 108：2154-2169, 2003.
- 6) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の透析状況の現況1996.
- 7) Maria Angela Losi, Bruno Memoli, Carla Contaldi, et al：Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients on chronic haemodialysis：Nephrol Dial Transplant, Jan 14, 2010.
- 8) Inge E, Anne BH, Bo FR, et al：Exercise training and the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 33：235-252, 1999.
- 9) Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al：The effect of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 330：877-884, 1994.
- 10) Bakris GL, et al：Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes：a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 36：646-661, 2000.
- 11) 高血圧治療ガイドライン2009. JSH2009.
- 12) Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, et al：Proteinuria and the risk of development end-stage renal disease. *Kidney Int* 63：1468-1474, 2003.
- 13) Wanner C, Krane V, Ruf G, et al：Rationale and design of a trial improving outcome of type 2 diabetics on hemodialysis. Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie Investigators. *Kidney Int Suppl* 71：222-226, 1999.
- 14) Fellström B, Holdaas H, Jardine AG, et al：Effect of rosuvastatin on outcomes in chronic haemodialysis patients：baseline data from the AURORA study. *Kidney Blood Press Res* 30 (5)：314-322, 2007.
- 15) 森本茂人：高齢者の肥満・痩せと老年疾患との関係：Geriatric Medicine 46巻5号：461-463, 2008.

CKD 対策の新たな展開

福島県立医科大学 腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科（第三内科）

渡 辺 毅

2010年

岐 阜 県 内 科 医 会

CKD 対策の新たな展開

福島県立医科大学 腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科 (第三内科)

渡 辺 毅

司会 これからランチョンセミナーに入りたいと思います。座長の石塚先生、よろしくお願い致します。

石塚 続きまして、お食事を召し上がりながら講演を進めたいと思います。ランチョンセミナーをノバルティスファーマの共催ということで開催させていただきます。本日のご講演は、福島県立医科大学の渡辺毅先生に、「CKD 対策の新たな展開」ということでお話ししていただきたいと思ひます。渡辺先生は非常にご高名な先生ですので皆さんご存じかと思ひますけれども、恒例ですので、履歴をご紹介したいと思ひます。

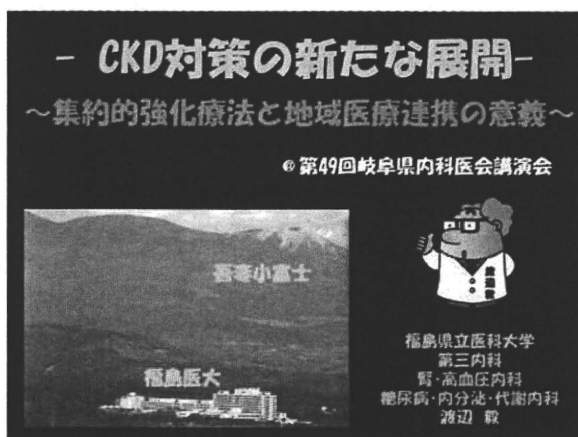
渡辺先生は、日本内科学会専門医部会の会長であられまして、私も専門医部会でいつも先生とご一緒させていただいておりますけれども、臨床内科学に関して非常にご造詣深い先生でございます。その中でもとくに高血圧、腎臓病学、糖尿病学に関してご専門で、これに関するお話を本日はしていただきたいと思ひます。渡辺先生は、昭和49年に東京大学の医学部をご卒業になられまして、茨城県立中央病院内科の勤務を経られましてから、昭和52年に医学部付属病院の第一内科の医員としてご出発になっておられます。その後、アメリカ・ミシガン州立大学生化学部にご留学になられまして、61年には東京大学医学部付属病学院第一内科の助手にご就任になっておられます。その後、平成4年から9年にかけて東大第一内科の助教授をお勤めになられまして、平成9年から福島県立医科大学第三内科の教授で現在に至っておられます。日本内科学会の総合内科専門医、腎臓専門医、糖尿病の専門医・指導医でございます。編集委員といたしまして、日本内科学会の雑誌の編集委員をお務めになられまして、さらに Endocrine Journal の編集副主任をお務めに

なっております。本日は、渡辺先生のご専門であります腎臓病学、とくにCKDの診療ガイドが新たに出されまして、それに関する腎臓病学のお話を、高血圧の話も含めてお話しただけのではないかと思います。渡辺先生、よろしくお願いいたします。

渡辺 石塚先生、ご紹介どうもありがとうございます。福島から参りました渡辺でございます。

【CKD 対策の新たな展開 ～集約的強化療法と地域医療連携の意義～】

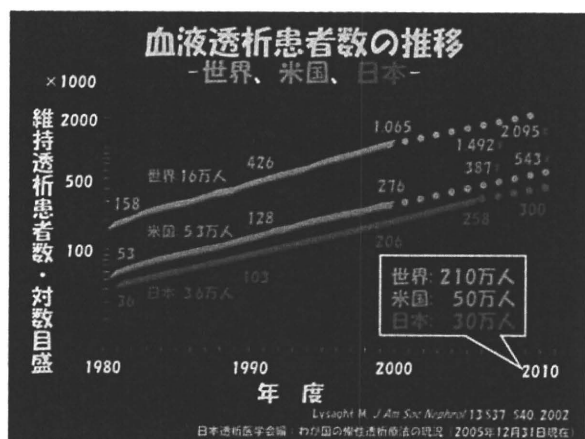
私は最初に必ずこの福島医大の鳥瞰写真(図1)を出すのですが、我々の大学はこのような山の中心にあります。この風景からご想像のように、福島県は僻地が多く、医療崩壊の先進県です。先進ではありませんね、医療後進県でしょうか。ご存じの県立大野病院の問題もございまして、人口当たりの医師数も全国の下位(9位)です。一方、生活習慣病は、先進県といったら変ですが、肥満や糖尿病の人口比の頻度はトップ5に入っております。医療崩壊と生活習慣病は、今日の話のキーワードと言って良いと思ひます。



(図1)

【血液透析患者数の推移】

今日のテーマである慢性腎臓病（CKD）の大きな問題は、透析患者さんの急速な増加です。2000年に、およそ世界で100万人、日本で20万人、アメリカで27万人だった透析患者数が、2010年、来年には、世界で210万人と10年で2倍、アメリカで50万人、日本で30万人に増加し、世界的な保健衛生上の問題となっています。人口比では、日本は世界的にも、透析患者さんが口比で台湾に次いで多い国です（図2）。このことは、患者さんのQOLの問題だけでなく、ほとんどの透析費用を公費で賄っている日本では医療費経済の問題も大きいのです。すなわち、医療費が日本では一般医療費30数兆円のうち、1兆5000億円程度が透析という一つの治療法に使われるのです。新規の透析導入を減らすことは、国民衛生上も医療経済的にも重要な課題です。透析導入の予知には検尿による蛋白尿が最も有用なので、日本腎臓学会では、従来から検尿のキャンペーンを行い、腎疾患の早期発見・介入によって、透析導入を抑制する試みを行って来ました。

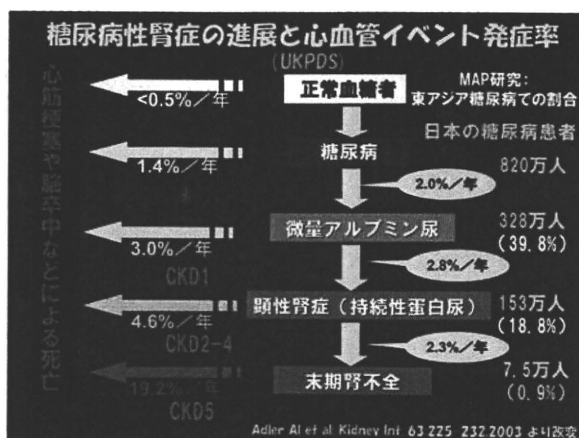


(図2)

【糖尿病性腎症の進展と心血管イベント発症率】

CKD（慢性腎臓病）対策は、透析導入の抑制は勿論大事ですが、心血管イベント発症の抑制にも大きな意義があるのです。その根拠となるデータが2000年頃までに多く出てきた訳です。例えば、これは UKPDS というイギリスの2型糖尿病患者さんに対する経口剤を中心とした治療介入の結

果を示すデータです。UKPDS はビグアナイド薬の糖尿病合併症発症の抑制効果が見直される契機となった研究としても有名です。ご覧のように、腎症は、正常アルブミン尿、微量アルブミン尿、顕性蛋白尿、腎不全と毎年2～3%の確率で病期が進行していきます。これは、日本人の糖尿病でもほぼ同じです。一方、心筋梗塞や脳梗塞による年間の死亡率は、糖尿病でない方はイギリスでも0.5%以下、日本では多分0.2～0.3%と思います。ところが、糖尿病患者さんでは、心血管イベント（心筋梗塞、脳卒中）による死亡率は、正常アルブミン尿で1.4%、微量アルブミン尿期で3.0%、顕性蛋白尿期で4.6%、末期腎不全期で19.2%といわば相乗的に増えていきます（図3）。すなわち、心血管死は糖尿病だけでも増加しますが、アルブミン尿、さらに腎機能の低下が加わると、非常に増える訳です。しかも、日本を含むアジア10カ国での糖尿病患者の実態調査である MAP 研究や日本の糖尿病患者の観察研究である JDCS 研究でも糖尿病の患者さん全体の微量アルブミン尿の頻度は4割位、顕性蛋白尿は、日本で15%位、東アジア全体では19%という数字が出ています。すなわち、糖尿病患者さんの約6割は、非常に高い心血管死亡リスクを持っているのが現実です。



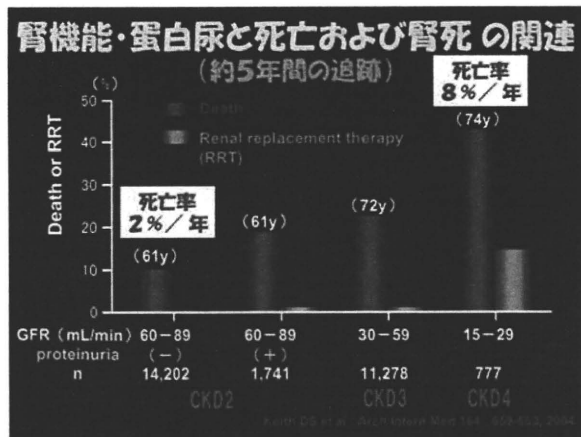
(図3)

【腎機能・蛋白尿と死亡および腎死の関連】

アルブミン尿と腎機能低下が心血管死亡リスクとなるのは糖尿病の場合だけではなく、スライドは、北カルフォルニアの医療保険加入者の

コホートにおける観察研究の結果ですが、推定腎濾過量（eGFR）で評価した腎機能で層別化して5年後の透析導入と死亡の発症率を検討した結果です。アメリカ人は、日本人よりもeGFRが高く、平均は大体100ml/min/1.73m²ですから、腎機能を9割以下、6割以下、3割以下と分けた訳で、CKDのステージ分類で言えば、CKD 2, 3, 4に相当します。5年間後の累積透析導入は腎機能低下とともに増加しますが、CKD 4の方で2割弱です。一方、心血管死亡率も、腎機能低とともに増加しますが、CKDの初期から透析導入の数倍の頻度を示します。また、CKD 2に相当する方では、蛋白尿が存在すると心血管死亡率も増加します（図4）。要するに、先ほど申し上げた腎機能低下は、透析導入よりは心血管死亡のより強いリスクとなる現象は、糖尿病だけでなく、一般住民レベルでも同様だということです死亡率の程度は、一般住民の平均が年率1%未満、CKD 2で2%、CKD 4に至ると8%程度で、糖尿病や蛋白尿が存在するとさらに倍化すると考えられます。このような事実が、2000年頃までに強く認識されるようになってきました。

診断の要件の一つとなっています。欧米では尿アルブミン定量が一般的に測定され、CKDの診断でも所謂微量アルブミン尿以上（30mg/日以上）であればCKDと診断されます。アルブミン尿の意義については、高血圧患者への介入研究であるHOPE研究で、登録時の尿アルブミン排泄量別に10分割し、4.5年経過観察した場合の心血管イベント発症または死亡の危険率が、尿アルブミン排泄量と相関して層化することが判りました。しかも、微量アルブミン量と言われている1日30mg以下の尿中アルブミン排泄量から連続的に増加するのです（図5）。これは、オランダの一般住民レベルでの観察研究であるPREVEND研究でも証明されています。すなわち、アルブミン尿は、将来の腎機能低下の予知因子でもあるのですが、むしろ非常に低いレベルから心血管イベントまたは死亡の危険因子、予知因子と言えます。

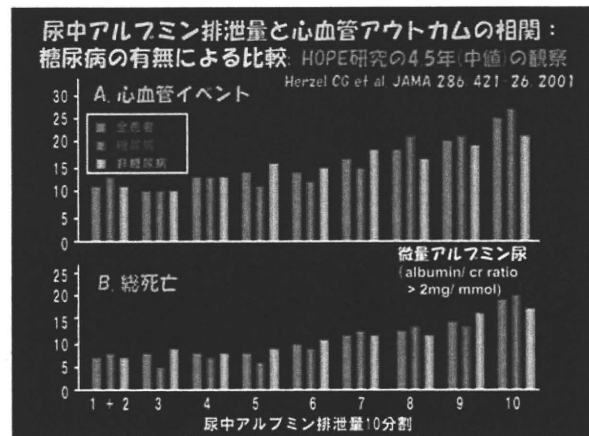


(図4)

【アルブミン尿は、心血管イベント、死亡の危険因子】

糖尿病の有無に拘わらず微量アルブミン尿以下のレベルから

日本の健診の検尿では、アルブミン尿は測定されず、蛋白尿定性反応のみが実施され、CKDの



(図5)

【CKDの定義】

これらの疫学研究を踏まえて、2002年に、アメリカの腎臓協会（NKF）のガイドラインであるK/DOQI（ケードキ）において、微量アルブミン尿以上のアルブミン尿、または顕性蛋白尿などの腎臓疾患の明らかな徴候、または腎機能低下が3ヶ月以上持続する状態でCKDが定義されました。腎機能低下によってCKDは病期（ステージ）分類されます。CKDは、狭義にはeGFRが60ml/min/1.73m²未満で定義されましたが、CKDの病期分類からはCKD 3以上、これは狭い意味で

のCKDですが、CKD 1, 2は、主にアルブミン尿、蛋白尿を主体にCKDを定義しています。CKDは、末期腎不全、透析だけではなくて、むしろ心血管イベント発症の危険因子として密接に関連するという概念です。これはアメリカでの循環器からの提唱に腎臓医が対応したという経緯もあります。

【蛋白尿陽性者は、4%程度(400万人以上)】

当時CKDという概念がなかった時代の調査、研究しかなく、日本でのCKDの頻度は不明でした。そこで、日本の腎臓学会では、CKD対策委員会を設立して、その中の疫学研究ワーキングで当時の健診データ約90万人分を集め調査しました。日本全国の統計では、蛋白尿陽性者は年齢とともに上昇し、男性で高く、女性は低いのですが、全体で4%位です。これによってCKDと診断される方が凡そ400万人以上いる訳です。その中には我々福島県のデータも17万人位入っています。次のスライドは福島県のデータですが、日本全体のデータとほとんど同じです。血清クレアチニンから推定されるGFRと、蛋白尿陽性率を全体および男女別に示します。その結果、eGFRが30ml/min未満のCKD 4、謂わば透析予備軍でも、蛋白尿陽性者は凡そ6割位でした。6割陽性は高いとも思えますけれども、一方、逆に腎臓機能低下が進んでも、蛋白尿陰性が4割位とも言えます(図6)。したがって、CKD患者さんの早期診断には腎機能を出るだけ簡便な方法で評価しなければ

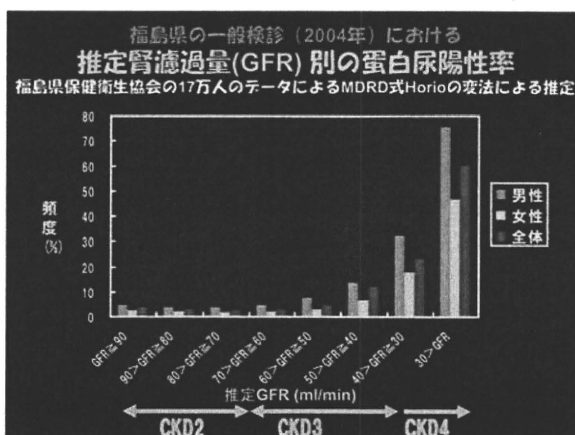
いけません。

【血清クレアチニン値による腎機能評価】

腎機能は通常腎濾過量(GFR)で表しますが、腎臓から濾過はされるが再吸収も分泌もされないイヌリンなどの薬剤のクリアランスが標準的方法です。この方法は、点滴がいにも複数回の採尿、採血など患者さんにかかる負担が大きい検査です。その代替として、内因性のクレアチニンのクリアランスが使用されますが、これも蓄尿と採血が必要で必ずしも簡便でなく、クレアチニンは遠位尿管で若干の分泌があるので腎濾過量より大きな値となり、腎機能低下時には誤差が大きくなります。したがって、これらのクリアランス法で、日本全体のCKDの患者さんを疫学的に把握するのは現実的に無理です。1974年に報告されたCockcroft-Gault式は、血清のクレアチニン値と、年齢、体重、性別を変数にクレアチニン・クリアランスを推算する経験的な式です。また、MDRD式はアメリカでの腎不全患者さんに対する低蛋白食の介入研究であるMDRD研究の結果から提唱されたGFRの推算式です。これは、血清クレアチニン値と年齢の指数係数を用いるので、特別な計算機やモノグラムを用いて算出します。しかし、推算式は腎機能正常者、偏った体格や高齢者では誤差が大きくなることを知って利用する必要があります。また、人種差もあり。大阪大学の研究の結果、日本人では0.881をMDRD式で求めたeGFR0.881を掛けないと実測のGFRとの誤差が大きいとして、日本人係数が提唱されました。やはり、日本人は欧米人に比べて体格の割に筋肉量が少ないということなのだと思います。そこで、2007年に出版したCKD診療ガイドでは0.881を掛けたMDRD式が記載されました。

【eGFRによるCKDのステージ別頻度の日米比較】

その後、アメリカ人と日本人のeGFR別の頻度をヒストグラムで比較すると、日本人の健診データの解析結果では、腎機能の分布がNHNES研究でのアメリカのコホートと比較して、男女とも平均で約20ml/minシフトしていることが判明しました。また、CKDで最も頻度が高いCKD 3



(図6)

の頻度は、アメリカで5.4%に対して日本人では18.7%という結果になりました。その結果、実際に日本人の腎機能が米国人に比べて低いのか、eGFR 推算式としての MDRD 式が日本人に適用できないのかが判らないので、日本人でイヌリン・クレアランスを測定し、日本人用の eGFR 推算式を新たに策定するプロジェクトが実施され、我々の所も含めて合計で900人以上の入院患者さんのデータを基に、我々が「194の式」という日本人用の eGFR 推算式を策定しました。その式を使って、先ほどの日本人の健診受診者のデータを再計算した結果、CKD ステージ3は9.1%と、アメリカの頻度に大分近づいた。さらに、前述のアメリカのデータは1994年までのコホートのデータですが、去年新たに出版された、同じ NHNES コホートの2004年までのデータではCKD 3は7.7%に増加しました。しかも、コホート全体の年齢が、日本の方が高く、年齢補正すると殆どCKD 3の頻度は変わらないし、CKD ステージの1から4を合算は、アメリカでは人口の10.0%で3000万人、日本では11.2%の1350万人であり、CKD の人口比は日本とアメリカでほぼ同じであると判明しました。また、他の先進国でもCKD の頻度は人口の10%強でほぼ同じです (図7)。

る目的で学問が進んで来たのです。しかし、CKD は腎臓の病態とアウトカムのを重視した実践的な概念です。しかし、実際に予防や治療のためには、病気の原因に対して対策を立てなければ効果はありません。CKD の原疾患としては、最も進行したCKD 5は透析導入数でほぼ反映されます。25年前から継続している日本透析医学会の調査によれば、1年間に新規に導入される透析患者数は、25年前に約1万人が、2008年の段階では約3万7600人と3.7倍増加しています。その間、かつて第一の原因であった慢性腎炎はむしろ減少し、糖尿病腎症と高血圧を原因にする腎硬化症の二つが引張り役になっています。統計上、実質的な第3位は原因不明で1割強ですから、それを引いた原因の判明した方の6割が生活習慣病であるになります (図8)。すなわち、CKD の対策の根幹の一つは生活習慣病対策という訳です。CKD のもう一つの原因は加齢です。腎臓学会の疫学ワーキンググループで、10年後の腎機能が判る12万人の健診受診者のデータから加齢による腎機能低下をシミュレーションすると、男女とも40歳代に eGFR が50ml/min 以上の平均的腎機能低下は年に-0.4ml/min 程度ですが、eGFR が50ml/min 未満では-1 ml/min 以上で、蛋白尿や生活習慣病が存在するとその何倍も低下速度が増加します。したがって、40歳代で eGFR が50ml/min 未満の方は、合併症が無くても、平均寿命までにCKD 4または5に至る可能性が高く、すなわち

新しいeGFR推算式による日本のCKD頻度と最近の米国のMDRD式によるCKD頻度

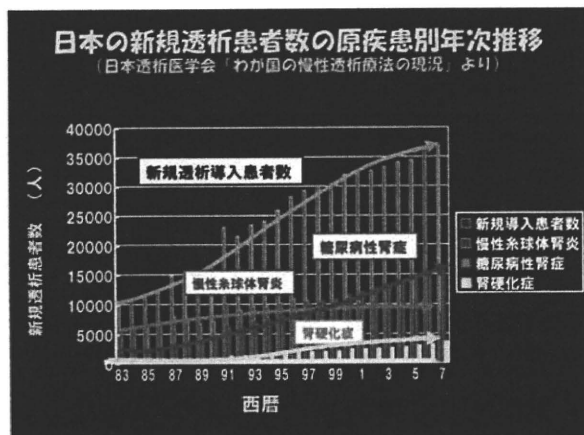
Stage	重症度	推定GFR (ml/min/1.73 ²)	米国の患者数 (百万人、%) *	日本の患者数 (百万人、%) *
CKD1	腎障害(+) GFR →↑	≥ 90	1.2 (0.5%)	0.5 (0.5%)
CKD2	腎障害(+) GFR ↓	60 ~ 89	2.2 (1.0%)	1.0 (1.0%)
CKD3	腎障害(+) GFR ↓↓	30 ~ 59	23.0 (10.0%)	11.2 (11.2%)
CKD4	腎障害(+) GFR ↓↓↓	15 ~ 29	0.2 (0.2%)	0.2 (0.2%)
CKD5	末期腎不全	≤ 15	0.23 (0.2%)	0.23 (0.2%)

CKD1-4: 米国の患者数 3000万人 (10.0%)、日本の患者数 1350万人 (11.2%)

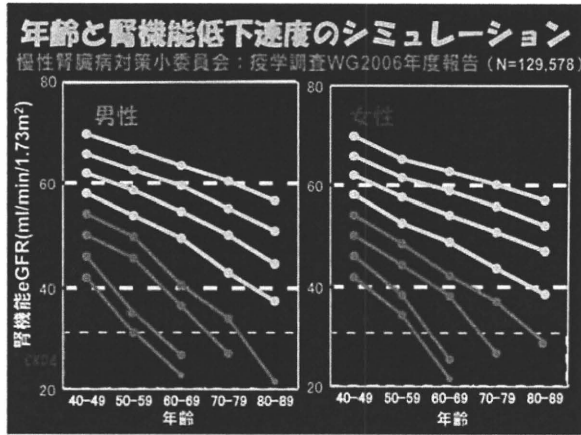
(図7)

【CKD の病因は？】

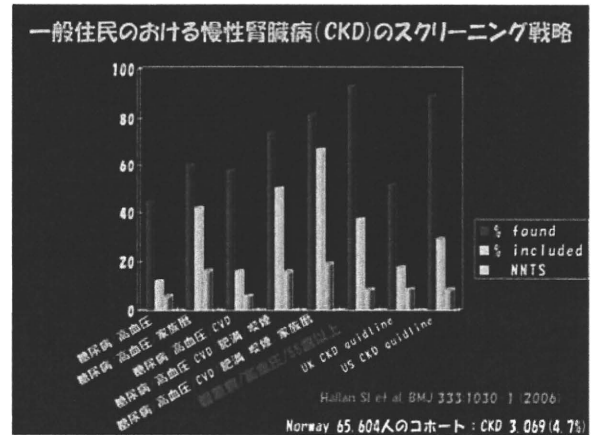
CKD は、今までの腎臓学が腎臓病の原因や発症機序を解明し、それらに特異的な治療を開発す



(図8)



(図9)



(図10)

透析予備軍と言えます(図9)。したがって、日本人の真の意味でのCKDの基準は、eGFRが50 ml/min未満とすべきという考え方がありますが、国際的との比較の意味で、狭義のCKDの基準は日本でもeGFRが60ml/min未満としてあります。これは一般住民健診の結果からのシミュレーションですが、糖尿病、高血圧、蛋白尿などがある方は、さらに速く、10~20年で透析になる可能性が高いのです。糖尿病腎症は凡そ10~20年で末期腎不全となるは、腎機能低下速度が多くの場合年で-5 ml/min以上となるからです。CKD対策は、加齢は致し方ありませんが、生活習慣病の予防・治療や蛋白尿減少によって加齢による腎機能低下に近い腎機能低下速度まで持って行くのが目標です。

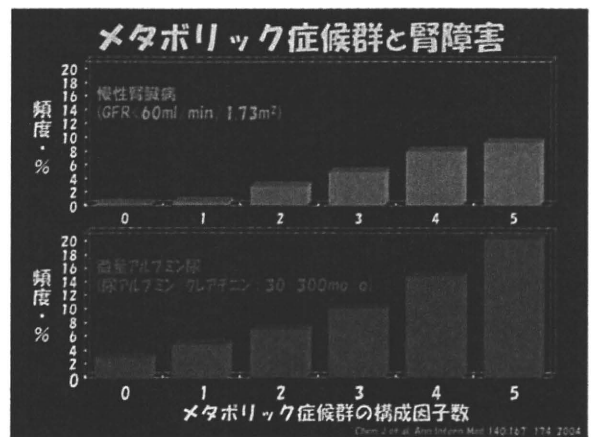
【CKDのスクリーニング：糖尿病、高血圧、高齢者の集団が効果的対象】

CKDの介入のためには早期診断が必要です。どのような条件の方にCKDが多いかについてのノルウェーの研究があります。人口6万5000人位の町で全員eGFRを測定した結果CKDステージ3以上は人口の約5%とアメリカの以前の研究結果と同様でした。このCKD3以上の方々の95%は、糖尿病、高血圧または55歳以上のいずれかの条件を持った集団でした。また、何人の住民をスクリーニングすると1人のCKDが見つかるかの指標NNTも5以下と非常に効率的です(図10)。残りの5%のCKDは若い方々の他の腎疾患です

が、慢性腎炎、急速進行性腎炎、膠原病腎炎など予後の悪い病気を含んでいますので、少ないとは言え問題です。

【メタボリック症候群と腎障害】

次に、生活習慣病の基盤病態とされるメタボリック症候群とCKDの関係が問題です。メタボリック症候群の診断のための陽性因子数と微量アルブミン尿およびCKD(ステージ3以上)はよく相関するというアメリカでのデータがあります。アメリカのNCEPの基準では、日本のように腹囲をメタボリック症候群の前提条件にせず、腹囲は診断基準の一つで、他の血圧、血糖、HDL中性脂肪と同等です。このメタボリック症候群の構成因子数とCKDやアルブミン尿の頻度がよく相関する訳です(図11)。メタボリック症候群は

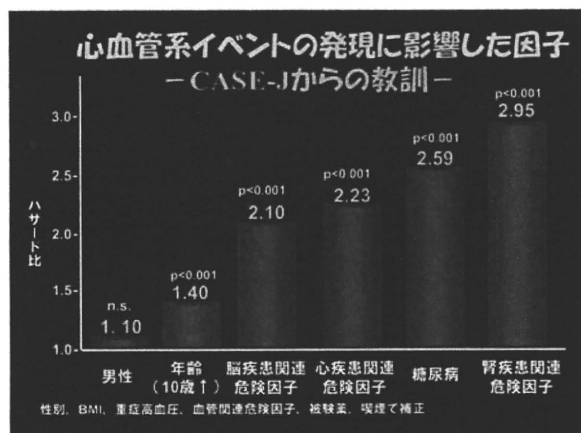


(図11)

元々は心イベント危険因子として出された概念ですが、実は、腎臓も脳や心血管と並んで標的臓器の一つです。、逆に、脳・心・腎の障害は、同じような危険因子で発症し、CKDはその中の一つの危険因子と考えて載いて良いと思います。

【CKDの心血管系イベント発症への寄与度】

では、CKDが他の危険因子と比較してどの程度強い心血管イベントの危険因子かという点、日本人で少なくとも1つの危険因子を合併する高血圧患者さんに対するARBの介入研究であるCASE-Jにおける、研究登録時の臨床背景のなかで、その後の心血管イベント発症の危険率が一番高かったのがCKDで、糖尿病より高かったとされます(図12)。この研究で高血圧が危険因子に入っていないのは、高血圧患者さんのみを対象としているからで、高血圧との比較は出来ませんが、注目すべきはCKDは糖尿病に勝るくらいの危険因子である可能性があるということです。この点は、最近まで認識されていなかった訳です。

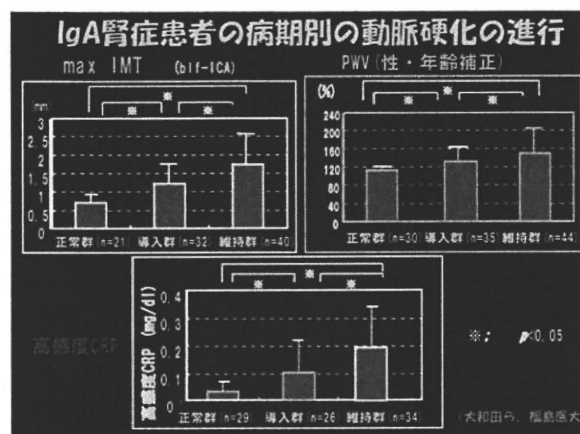


(図12)

【CKDの動脈硬化進行と炎症との相関】

次に、CKDで何故血管病変が発症、進行するが問題です。これには様々な機序が関連することが報告されていますが、全容の解明には到っていません。例えば、我々のデータでは、頸動脈エコーでの中膜・内膜肥厚を表すIMTや大血管の硬さの指標である脈波伝播速度(PWV)と最近動脈硬化の成因との関連が注目されている炎症の指標CRPが、IgA腎症で腎機能正常者、保存期のCKD

患者、透析患者で比較すると、CKDの進行とともにすべての因子が有意差をもって上昇することが判りました(図13)。要するに、CKDの動脈硬化と炎症は、CKDの早い段階から相関して進行することから、CKDの動脈硬化の発症、進展にCKDに関連する炎症機序が関係している訳です。



(図13)

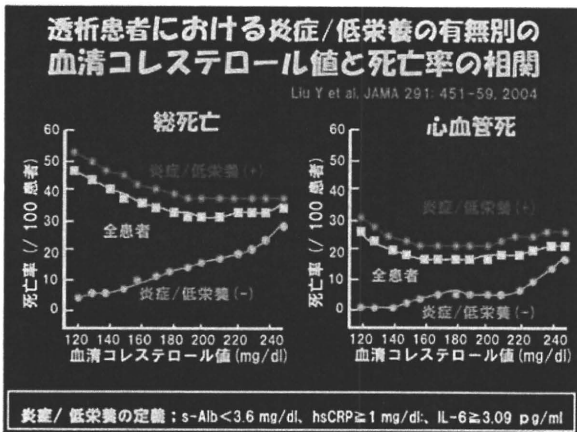
【透析患者における血清LDL-C値と心筋梗塞・全死亡リスクの相関】

では、CKDの動脈硬化における古典的な危険因子の役割は如何でしょうか？LDLです。例えば、LDLコレステロールに関しては、日本透析学会のデータによれば、心筋梗塞の発症リスクは、ご覧のように、LDLコレステロール値に相関して、有意差を持って上昇します。透析患者さんでも、LDLコレステロール高値は心血管イベントの危険因子です。ところが死亡率はLDLコレステロールが低下すると上昇するという一般住民とは逆の現象を示します。これは、CKDにおける動脈硬化と心血管死亡率の関係の特殊性を示唆し、reverse epidemiologyと呼ばれる現象です。

【透析患者における炎症/低栄養の有無別の血清コレステロール値と死亡率の相関】

同様の結果が、アメリカのデータでも出ています。透析患者さんでは、総コレステロール値が上昇すると死亡率が低下することは日本のデータと同じです。死亡率の半数以上は心血管死です。先ほど申し上げたように、LDLコレステロール値と同様に総コレステロール値が上昇すれば心筋梗

塞の発生率は上昇すると考えられますが、死亡率は低下する訳です。この研究者は、さらに、先ほど申し上げた炎症と低栄養の有無による死亡率への影響を解析しました。低栄養の指標は低アルブミン血症、炎症の指標は先ほど我々のデータで示した tCRP と炎症性サイトカインである血中 IL-6 濃度で評価しています。低栄養で炎症のある患者さんの群では、危険率は全体より高いのですが、総コレステロール値が上昇すれば死亡率は低下することは同様でした、ところが、栄養状態も良く、炎症もない透析患者さんの群では、一般住民と同様に総コレステロール値が上昇すれば死亡率は上昇します (図14)。したがって、進行した CKD 患者さんでは、心筋梗塞の発症自体は、高 LDL 症が危険因子だが、炎症や低栄養に関連した何らかの機序で死亡率を上げている可能性を示唆しています。



(図14)

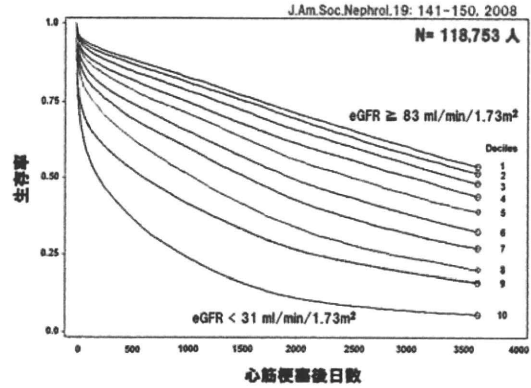
【心筋梗塞後の腎機能別の生存率】

心筋梗塞を発症後の生存率を腎機能別に観察すると腎機能が低下するにつれて生存率が低くなることを証明した研究があります (図15)。要するに、最も進行した CKD である透析患者さんでは、LDL が低い人では、低栄養や全身的炎症の方が多く、心筋梗塞の発症率は低いのですが、発症後の死亡率がすごく高いので、結果として心血管死が増加するのです。

【腎疾患患者における動脈硬化促進機序】

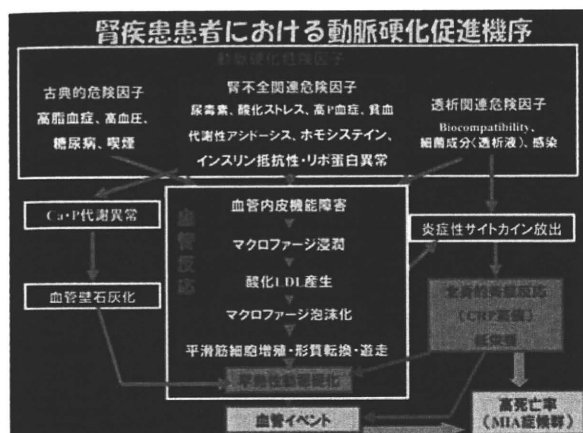
CKD の患者さんで動脈硬化の発症や進展には、

心筋梗塞後の腎機能別生存率

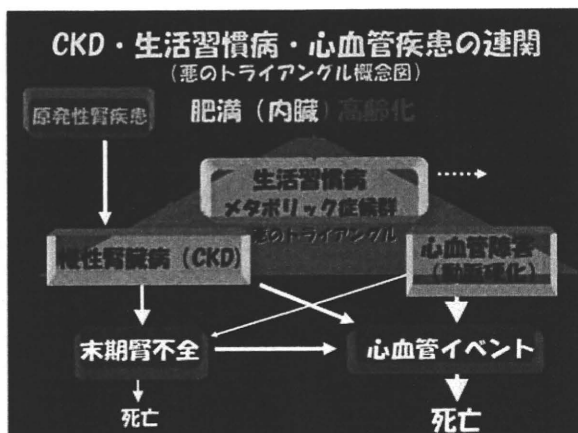


(図15)

古典的な因子である糖尿病、高脂血症、高血圧、たばこは重要な危険因子ですが、腎機能低下や腎不全の病態に関連した因子の関与が大きいのです。先程述べた炎症の他にも、腎不全に合併する尿毒素、酸化ストレス、高リン血症、貧血も重要な因子です。それから、腎機能低下での蓄積するホモシステインというアミノ酸代謝物が血管内皮障害を示します。また、CKD 患者さん、特に透析患者さんは一般の方よりも痩せている事実にも拘らずインスリン抵抗性が存在する腎性インスリン抵抗性症候群という不思議な病態があり、メタボリック症候群によく似た動脈硬化惹起性のリポ蛋白異常があります。さらに、透析に関連した因子として透析膜と血球の接触により放出された炎症性サイトカインの作用もあります。もう一つの重要な因子は、カルシウム・リン代謝異常で、これによって CKD 患者さんの動脈硬化では血管中膜の石灰化が多く、心血管イベントでの死亡率に相関します。このように、CKD では多くの腎機能低下に関連した因子によって心血管イベントの発症、死亡率が高いのです。最も典型的な MIA 症候群は、低栄養、炎症、動脈硬化が共存して、予後が非常に悪い病態として知られています (図 16)。したがって、CKD 患者さんの心血管イベントを予防するには、古典的な危険因子管理も重要ですが、腎不全の病態を治すこと、栄養状態を良くすることが非常に重要です。特に、CKD が進行した場合は、栄養が一番大事なのかも知れませ



(図16)



(図17)

ん。透析に近いCKD患者さんに、たとえ糖尿病でも「食べるな、食べるな」という指導をするのは問題で、むしろ、「食べる、食べる」の方が良いかも知れません。これに関してはまだエビデンスは出ておりませんが、そのように考えられます。

【悪循環を断つ予防・治療戦略は？】

CKDの病因と病態に関して纏めると、主たる病因は生活習慣病と腎炎などの原発性腎疾患です。生活習慣病では糖尿病性腎症と高血圧による腎硬化症、原発性腎疾患では慢性糸球体腎炎の代表であるIgA腎症が最も頻度が高いCKDの原疾患です。CKDじつは、生活習慣病とCKDと心血管障害はお互いに双方向的な因果があります。生活習慣病がCKD及び心血管病の原因であることは当然ですが、逆にCKDはインスリン抵抗性を惹起し、高血圧、耐糖能異常、脂質異常の原因となる。また、心血管障害は、虚血性腎症、腎硬化症などのCKDの原因となる。ただ、心血管障害が生活習慣病となることは一般的には証明されていませんが、筋などの血流低下によるインスリン抵抗性の可能性はあると思います。このような生活習慣病、CKDと心血管障害の悪循環のアウトカムとして末期腎不全や心血管イベントが発症し、死亡率に関しては心血管イベントによる場合が多いと言う関係があると思います(図17)。

【CKDの予防・治療は、生活習慣改善と薬物療法の組み合わせ】

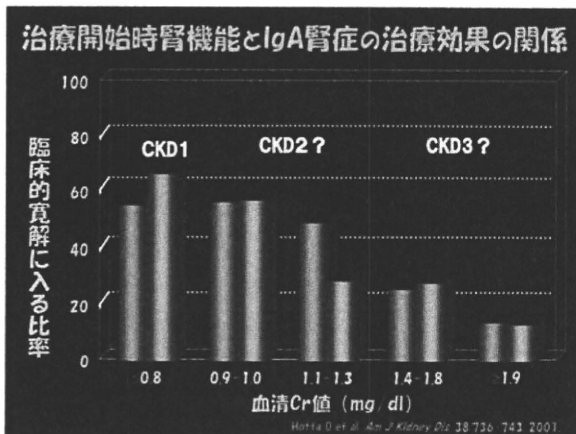
CKDは特異な概念で、原疾患を問わない腎臓

疾患一般の病態です。今日までの腎臓病学の流れは、腎疾患の原因と病態の発症機序を解明して、原因と病態に対する治療を目標としてきた訳です。CKDの概念は、原疾患を問わないで、末期腎不全と心血管イベントというアウトカムを重視しています。勿論、CKD、特に進行したCKDでは原疾患によらない共通の腎保護や腎不全の病態を改善するため治療は重要です。しかし、CKDの予防や治療は原疾患別に行う必要性もあります。CKDの予防・治療は、最も頻度の高い原疾患である糖尿病あるいは高血圧などの生活習慣病対策とリンクして行わないと効果的ではありません。もう一つ大事な点は、原発性腎疾患の早期発見・早期治療です。これは、最も頻度が高いIgA腎症など各疾患に特異的な治療で寛解することが証明されたものが多数あります。CKDに共通の治療には、生活習慣改善と薬物療法があります。生活習慣は、腎保護のための蛋白制限食、高血圧に対する食塩制限など食事療法は非常に大事ですが、患者さんのコンプライアンス、今はアデヘランスと言いますが、が一般的にあまり良くないですね。また、制限をし過ぎて栄養状態が悪くなるのも問題です。したがって、生活習慣改善のみではなかなか効果がない方が多く、通常はやはり薬物療法が必要だと思います。

【IgA腎症は早期 (CKD 1) なら6割寛解可能、CKDの進行により寛解率低下】

原疾患の治療に関しては、例えばIgA腎症を

検尿で早期発見して、専門病院で腎生検にて確定診断します。腎組織像で適応がある方には、ステロイド療法を行います。仙台社会保険病院の堀田（修）先生がIgA腎症に対して、扁桃腺摘除とステロイドパルス療法を組み合わせを行った場合の腎機能別の尿所見の寛解率を報告しています（図18）。2001年当時は、まだCKDの概念が確立していなかったため血清クレアチニン値別に見たのですが、ほぼCCKD 1に該当する血清クレアチニン値が0.8mg/dl以下の時には6割で寛解、すなわち、腎臓の炎症がなくなりました。ところが、血清クレアチニン値が上昇するごとに、すなわちCKDが進行するごとに寛解率は低下し、CKD 3以降と推測される血清クレアチニン値1.9 mg/dl以上では1割程度になります。このように、腎機能が低下すると寛解率が落ちていくので、検尿でIgA腎症を疑ったら、早く腎臓医療機関で診断して、早く治療すれば、長期予後はまだ不明ですが、少なくとも短期的には殆どの方で寛解に入ります。



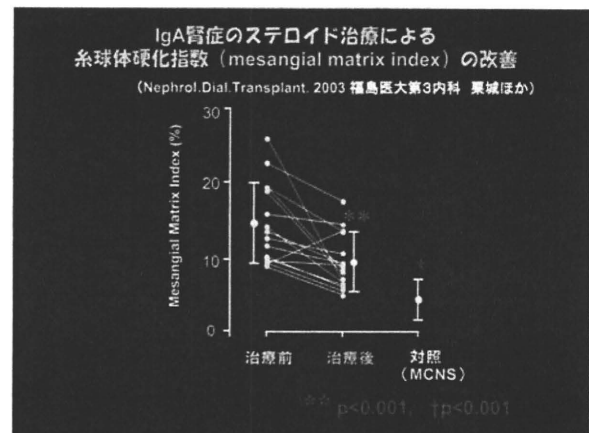
(図18)

【IgA腎症（予後比較的不良群）でもステロイド治療で組織学的な寛解】

私達もIgA腎症に関して、組織診断で透析に入る可能性が高いとされる予後比較的不良群と診断された場合は、ステロイド治療を行い、1年後にもう一回生検をさせて載っています。目的は、組織学的にまだ炎症が残っている方には再度ステロイド治療を追加し、硬化が残っているだけの方

にはステロイドは中止するという選択をします。ステロイド治療1年後には、蛋白尿は明らかに減ります。

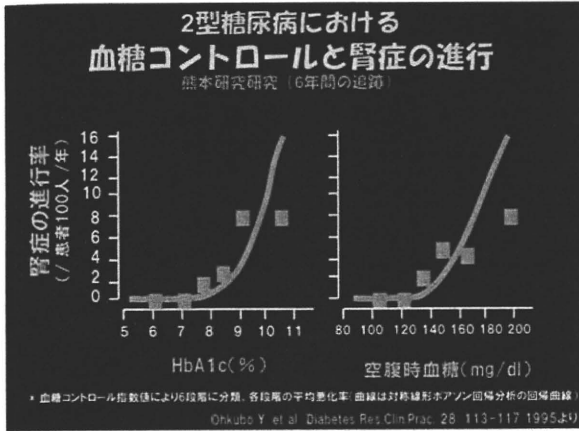
一方、組織所見は、1年後に糸球体のPAS染色陽性のマトリックスの画像解析による面積と糸球体全体の面積の比をMesangial Matrix Indexと定義すると、Mesangial Matrix Indexは明らかに減少する、つまり糸球体硬化度が低下する訳です（図19）。すなわち、放置すれば予後の悪そうなIgA腎症でも、腎機能が低下する前に実施すると組織学的な寛解も可能ということです。



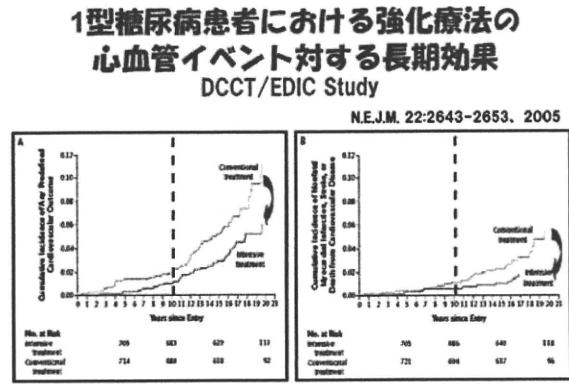
(図19)

【2型糖尿病における血糖コントロールと腎症の進行】

糖尿病の治療は、腎症の発症・進展予防には血糖管理が当然第一の選択です。熊本研究という2型糖尿病をインスリン治療で介入した臨床研究では、腎症の微量アルブミン尿から顕性蛋白尿、腎不全と進行する頻度を血糖管理の達成度別に観察しています。結果は、腎症発症を完全に抑制をするには、HbA1Cを6.5%未満、空腹時血糖は126 mg/dl未満にする必要があります（図20）。これらの値は、糖尿病の定義と同じですね。逆に言えば、糖尿病の定義は、網膜症や腎症などの細小血管障害を起こさない値で定義されている訳です。また、糖尿病状態では、血糖の高い程糖尿病腎症を起こし、進行する確立が高くなるのです。すなわち、糖尿病腎症でも早期に厳格に血糖管理することが治療の基本です。



(図20)



(図21)

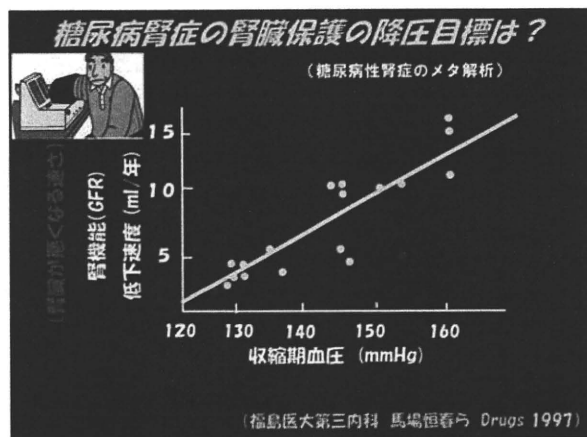
【糖尿病患者における早期での強化療法の遺産効果】

1型糖尿病に対するインスリン治療による介入研究であるDCCT研究は、血糖管理目標による通常療法と強化療法を比較して、10年間観察後に強化療法でHbA1cが1%有意に低く、細小血管障害と大血管障害の発症も有意に抑制することを証明した糖尿病での血糖に対する介入研究のlandmarkとなった古い研究です。その後、通常療法群も強化療法群も同じインスリン強化療法を行って11年間観察したのがEDIC研究として数年前に発表されました。両群ともインスリン強化療法を10年間以上行った訳ですから、嘗ての通常療法と強化療法の細小血管障害と大血管障害の発症は近づくと予測される訳ですが、細小血管障害と大血管障害の発症ともに差が逆に開きました。さらに、DCCT研究では有意差がなかった死亡率でも強化療法群で有意に低いという結果となりました(図21)。これが最近よく言われている遺産効果、英語でlegacy effectで、早期の厳格な治療には治療効果残るという意味で、1型糖尿病の血糖に対するインスリン強化療法以外にも、イギリスの2型糖尿病に対する経口薬による介入研究であるUKPDS研究でも同じ効果が報告されています。

【CKDの目標血圧は?】

血圧の治療目標に関しては、これは糖尿病腎症で、行っていますけれども、当科の今はドイツに

いる馬場恒春君が、ヨーロッパの糖尿病腎症患者への血圧に対する介入研究のメタ解析を行いました。達成された収縮期血圧に対する腎濾過量低下速度をプロットした結果、この一つひとつが研究です。黄色○の1型、赤○の2型糖尿病ともに、収縮期血圧と腎濾過量低下速度は正の相関を示し、現在のガイドラインで提唱されている、蛋白尿が1g/日以上出ている場合の125/75mmHg程度まで降圧すると、年率の腎濾過量低下速度は-0.5~-1.0ml/min程度まで低下し、これは日本人の加齢による低下である-0.4ml/minと大差がないレベルまで改善することを意味します(図22)。しかも、この場合には普及する前の研究がほとんどで、β阻害薬や利尿薬による降圧が殆どです。すなわち、CKDや糖尿患者さんでは、血

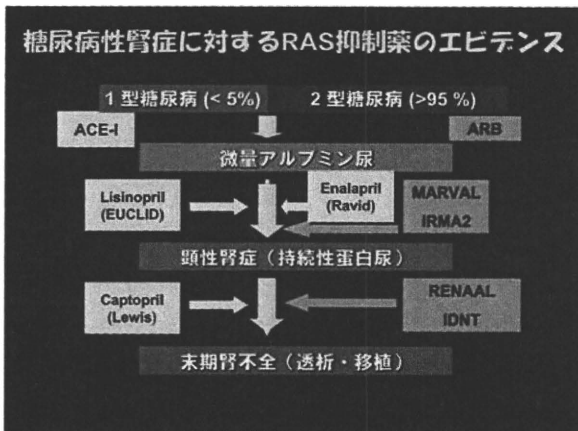


(図22)

圧を下げてふらつきなどで日常生活に支障がない患者さんには、ガイドラインにそった厳格な降圧によって糖尿病性腎症、多分CKDにおける腎機能低下は顕著に抑制され、将来の透析を回避することが期待される訳です。

【糖尿病性腎症に対するRAS抑制薬のエビデンス】

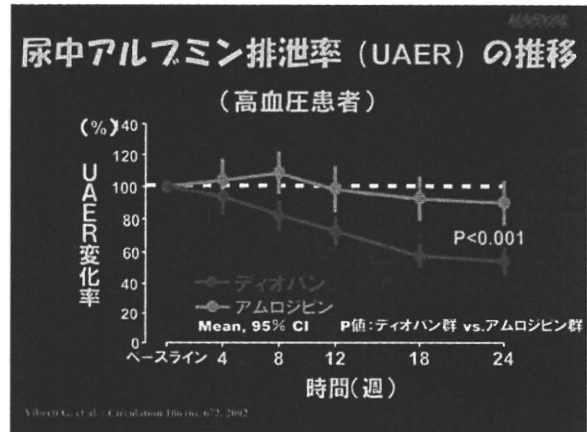
次に、血圧はどのように下げることが問題になります。減塩など生活習慣改善は基本ですが、アドヘアランスの問題があり、すなわち全員が実行可能とは限らず、厳格な血圧低下がこれのみで可能かの問題があります。そこで、現実的には降圧剤を使用することが通常だと思います。降圧薬のなかでは、RAS 阻害薬が特別な臓器保護効果があると言われていています。特に、CKD のなかでも1型、2型とも糖尿病性腎症では、降圧は同じでも、ACE 阻害薬も ARB も他の降圧薬に比較して、どの病期においても進行を抑制するという国内外のRCTによる確固としたエビデンスが出ています(図23)。しかし、ACE 阻害薬とARBのどちらが強いかは明確なエビデンスはなく、今のところ同等と考えて良いと思います。ただし、アドヘアランス、以前のコンプライアンスはARBが良いは確かで、かなりの高容量でも副作用が殆どないと言えます。すなわち、RAS 阻害薬はどちらも血圧とは独立した腎保護効果があるとは言えます。



(図23)

【RA系阻害薬による尿中アルブミン排泄率の抑制】

例えば、MARVAL 研究というアムロジンとディオバンを直接比較した試験では、アルブミン尿の低下率は、降圧が同程度であれば、RAS 阻害薬であるディオバンが優位であることを証明した古典的な研究です(図24)。このように降圧が同程度であれば、他の降圧薬と比較してRAS 抑制薬が蛋白尿・アルブミン尿排泄量をと腎不全の進行をより優位に抑制するという糖尿病性腎症を対象とした臨床研究の結果が多く報告されている。



(図24)

【ARBの腎保護作用の前提は、厳格な降圧】

しかし、2005年に腎保護効果に関してRAS 阻害薬と他の降圧剤を比較した過去の臨床研究のメタ解析が報告されました。その結果は、腎機能低下抑制効果は、RAS 阻害薬がやや強いのですが、研究の種類、ジャンルによっては必ずしも顕著ではありません。色々なサブ解析の中で、降圧度から層別化された結果、血圧が下がらない場合は、RAS 阻害薬が必ずしも優位ではないが、降圧が有意な研究ではRAS系は他の降圧剤より優位でした(図25)。要するに、血圧を十分に下げないとRAS 阻害薬の優位性は出ない。すなわち、RAS 阻害薬の他の降圧薬に比べて有意な腎保護効果を示すには、血圧を目標値まで下げることが前提ではないかと思っています。