

the quality of life with that of the previous year. The summary score for the SF-36 ranges from 0 to 100, with a higher score reflecting a more favorable quality of life. The internal consistency of this scale in the present study was excellent (Cronbach's $\alpha = 0.89$).

Statistical analysis

Demographic data on the health conditions were expressed as frequency. The χ^2 test was used to test gender differences in health status. In factorial analysis, the Principal factor method and Promax rotation with Kaiser Normalization were performed to confirm the underlying factorial structure. A greater than 0.35 factor loading was considered as sufficient. Internal consistency of the PSS was determined by computing Cronbach's α . Regarding test-retest methods, the stability of the PSS between the first and second assessments was appraised using Spearman's ranked sign correlation (ρ) and the intra-class correlation coefficient ($ICC_{(1,x)}$). To examine the criterion-related validity of the PSS, we used Spearman's ranked sign correlation analysis. When we conducted between-group comparisons, non-parametric Mann-Whitney tests were conducted to evaluate the relationship between presenteeism and the type of health problem.

All statistical tests were performed using SPSS ver.15.0 for Windows and we considered $P < 0.05$ as significant (two-tailed).

Results

Prevalence of health conditions

Table 1 shows data on health conditions listed on the first module of the PSS according to gender. Health conditions selected in order of prevalence were allergy (35.7%), back or neck pain (21.0%), menstrual pain or irregular menstruation (19.9%), migraines or chronic headaches (9.7%), stomach or bowel disorder (9.5%), and depression, anxiety or emotional disorder (8.7%). As to gender difference, 'back or neck pain', 'depression, anxiety or emotional disorder', 'migraines or chronic headaches', and 'stomach or bowel disorder' were more frequent in female students than in male students at the 1% significance level. Only 1,943 students (40.8%) were symptom free for the period analyzed.

WIS was significantly correlated with WOS ($\rho = -0.71$, $P < 0.001$) and HA ($\rho = 0.54$, $P < 0.001$).

Factorial validity

Results of our factor analysis to confirm the factorial structure of the PSS are shown in Table 2. Two factors

were extracted, and they explained 54.3% of the total variance. The value for the Kaiser-Meyer-Olkin measurement of sampling adequacy was 0.85. There was no item with a factor loading value of 0.35 or above across the two factors. The internal consistency (Cronbach's α) of each factor was 0.88 (factor I, $P < 0.001$) and 0.81 (factor II, $P < 0.001$), respectively, which were satisfactory values. According to previous studies [10, 11], we labeled the first factor as 'Completing work' and the second factor as 'Avoiding distraction.' All of the items correlated with the score of WIS, ranging from 0.57 to 0.80 ($P < 0.01$ in all cases).

Test-retest reliability and concurrent validity

Regarding test-retest reliability, we estimated Spearman's correlation coefficients and the intra-class correlation coefficient (ICC). Spearman's correlation coefficient for WIS was 0.80 ($P < 0.001$), suggesting a substantial level of reliability. The value of $ICC_{(1,2)}$ of WIS between the first and second assessment was 0.88 (95% CI, $P < 0.001$), indicating excellent stability. For WOS, the ρ and $ICC_{(1,2)}$ values were 0.77 ($P < 0.001$) and 0.83 (95% CI, $P < 0.001$), respectively. For HA, ρ and $ICC_{(1,2)}$ values were 0.78 ($P < 0.001$) and 0.88 (95% CI, $P < 0.001$), respectively.

Correlation coefficients between the variables in the PSS and each score on the SF-36 are shown in Table 3. The results revealed that students who experience presenteeism have a low quality of life.

Gender differences in the work impairment score, work output score, and hours of absenteeism

The mean scores of the WIS, WOS and HA of PSS are shown in Table 4. There were significant gender differences in results for the WIS, WOS and HA. Female students had higher values for the WIS and HA compared to male students. Also, concerning the WOS, female students had a weaker work performance than males.

Comparison of the work impairment score by health status

To more closely examine the distribution of the score of the WIS, we drafted box and whisker plots of WIS (Fig. 2). Each box has a horizontal line, placed either at the median value, in the lower quartile (25th percentile) or in the upper quartile (75th percentile). The ends of the whiskers represent the minimum and maximum values. Categories for which there were too few samples for statistical comparisons were removed ($n < 20$). The highest value of WIS was given to 'Depression, anxiety or emotional disorder'.

Table 1 Prevalent health condition according to gender

	Akita Univ.		Fukuoka Univ. of Educ.		Nara Woman's Univ.		Osaka Univ.		Total		P
	Male (%)	Female (%)	Male (%)	Female (%)	Male (%)	Female (%)	Male (%)	Female (%)	Male (%)	Female (%)	
Number of valid responses	548	292	65	175	457	457	2,150	1,065	2,763	1,989	4,752
Allergies	163 (29.7)	67 (22.9)	20 (30.8)	53 (30.3)	158 (34.6)	158 (34.6)	817 (38.0)	417 (39.2)	1,000 (36.2)	695 (34.9)	1,695 (35.7)
Arthritis or joint pain/stiffness	22 (4.0)	6 (2.1)	3 (4.6)	5 (2.9)	13 (2.8)	13 (2.8)	66 (3.1)	21 (2.0)	91 (3.3)	45 (2.3)	136 (2.9)
Injury of limb	17 (3.1)	4 (1.4)	2 (3.1)	6 (3.4)	8 (1.8)	8 (1.8)	47 (2.2)	13 (1.2)	66 (2.4)	31 (1.6)	97 (2.0)
Asthma	11 (2.0)	4 (1.4)	1 (1.5)	7 (4.0)	1 (2.4)	1 (2.4)	52 (2.4)	2 (2.0)	64 (2.3)	43 (2.2)	107 (2.3)
Back or neck pain	59 (10.8)	70 (24.0)	7 (10.8)	60 (34.3)	122 (26.7)	122 (26.7)	341 (15.9)	337 (31.6)	407 (14.7)	589 (29.6)	996 (21.0)
Breathing disorder (bronchitis or emphysema)	1 (0.2)	3 (1.0)	0 (0.0)	5 (2.9)	1 (0.2)	1 (0.2)	27 (1.3)	12 (1.1)	28 (1.0)	21 (1.1)	49 (1.0)
Depression, anxiety or emotional disorder	51 (9.3)	34 (11.6)	3 (4.6)	13 (7.4)	38 (8.3)	38 (8.3)	153 (7.1)	122 (11.5)	207 (7.5)	207 (10.4)	414 (8.7)
Insomnia	20 (3.6)	6 (2.1)	0 (0.0)	11 (6.3)	8 (1.8)	8 (1.8)	85 (4.0)	38 (3.6)	105 (3.8)	63 (3.2)	168 (3.5)
Diabetes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	18 (0.8)	5 (0.5)	18 (0.7)	9 (0.5)	27 (0.6)
Menstrual pain or irregular menstruation		50 (17.1)		44 (25.1)	76 (16.6)	76 (16.6)		226 (21.2)		396 (19.9)	396 (19.9)
Disturbance of liver function	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (0.7)	3 (0.3)	16 (0.6)	6 (0.3)	22 (0.5)
Heart or circulatory problem (artery disease, high blood pressure, angina)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (1.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	35 (1.6)	8 (0.8)	37 (1.3)	13 (0.7)	50 (1.1)
Migraines or chronic headaches	31 (5.7)	38 (13.0)	4 (6.2)	18 (10.3)	48 (10.5)	48 (10.5)	156 (7.3)	166 (15.6)	191 (6.9)	270 (13.6)	461 (9.7)
Stomach or bowel disorder	32 (5.8)	36 (12.3)	5 (7.7)	18 (10.3)	54 (11.8)	54 (11.8)	134 (6.2)	173 (16.2)	171 (6.2)	281 (14.1)	452 (9.5)
Eating disorder	3 (0.5)	7 (2.4)	2 (3.1)	5 (2.9)	6 (1.3)	6 (1.3)	32 (1.5)	27 (2.5)	37 (1.3)	45 (2.3)	82 (1.7)
Other	9 (1.6)	8 (2.7)	1 (1.5)	8 (4.6)	7 (1.5)	7 (1.5)	56 (2.6)	19 (1.8)	66 (2.4)	42 (2.1)	108 (2.3)

Responses with missing values were excluded. The answer from allowed multiple answers

* $P < 0.05$

** $P < 0.01$

Table 2 Factor analysis on work impairment score items of Presenteeism Scale for Students

Work impairment score item		I. Completing work	II. Avoiding distraction
3	Were you able to focus on achieving academic (work) goals?	0.836	0.006
1	Were you able to finish hard academics (work)?	0.747	-0.023
7	Were you able to focus on finding a solution when unexpected problems arose in your academics (work)?	0.730	0.065
4	Did you feel energetic enough to complete your academics (work)?	0.728	0.122
9	Were you able to complete academic work with other people on shared tasks?	0.631	0.043
5	Were the stresses of your academics (job) hard to handle?	-0.054	0.882
8	Did you need to take breaks from your academics (work)?	0.105	0.543
10	Were you tired because you lost sleep?	-0.012	0.523
6	Did you feel hopeless about finishing your academics (work)?	0.317	0.508
2	Did you find your attention wandering?	0.277	0.452
Cronbach's alpha		0.88	0.81
Cumulative contribution		50.3	54.3

Values show factor loading

Table 3 Spearman's correlation coefficients between WIS, WOS, HA and SF-36

	SF-36 subscores								
	Physical functioning	Role physical	Bodily pain	General health perception	Vitality	Social functioning	Role emotion	Mental health	Summary score
WIS									
ρ	-0.32*	-0.48**	-0.41**	-0.51**	-0.37**	-0.43**	-0.40**	-0.36**	-0.60**
<i>P</i>	0.012	<0.001	<0.001	<0.001	0.004	<0.001	0.001	0.005	<0.001
WOS									
ρ	0.31*	0.51**	0.37**	0.49**	0.50**	0.41**	0.34**	0.35**	0.60**
<i>P</i>	0.015	<0.001	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	0.006	0.005	<0.001
HA									
ρ	-0.18	-0.33**	-0.20	-0.45**	-0.32*	-0.16	-0.16	-0.25*	-0.39**
<i>P</i>	0.177	0.008	0.120	<0.001	0.012	0.222	0.210	0.049	0.002

WIS work impairment score, WOS work output score, HA hours of absenteeism, SF-36 Medical Outcomes Study 36-Item Health Survey, $n = 61$

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

Table 4 Gender differences in WIS, WOS, and HA

	Median		<i>P</i>
	Male	Female	
WIS	18.4	20.0	<0.001***
WOS	85.9	83.6	0.001**
HA	1.1	2.2	<0.001***

WIS work impairment score, WOS work output score, HA hours of absenteeism

** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$

Results of the Mann-Whitney test showed that the score for 'Depression, anxiety or emotional disorder' was significantly higher than for all other categories (P with Bonferroni correction <0.001 in all cases).

Discussion

In this study, we investigated the factor structure and psychometric properties of the PSS using data from the 4 school-based surveys performed through cooperation within the framework of the National University Council of Health Administration Facilities to reveal the utility of the PSS. In our research, the Kaiser-Meyer-Olkin value was adequate, and the factor structure matrix was similar to that found previously in Japanese workers [11]. The value of internal consistency of the WIS in students was $\alpha = 0.90$, which was somewhat higher than in the original report showing an α of 0.82 [10]. With respect to test-retest reliability, both the ICC and Spearman's ρ for the PSS were almost equivalent to the Japanese version of the SPS;

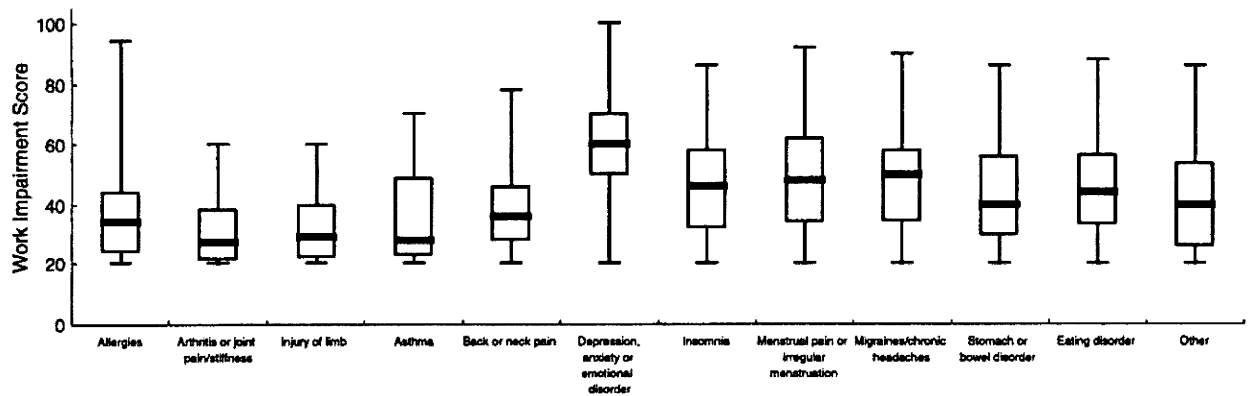


Fig. 2 The box and whisker plots of work impairment score

this clearly proves that both values reflected a good level of reliability. Regarding external validity, this study was conducted in four universities that varied in geographical location and other characteristics and results showed no between-school differences on presenteeism. That presenteeism among students was seen in all of these schools regardless of differences among them would indicate a high degree of generalizability of this survey. Also, confirming results of a previous report, the concurrent validity of the PSS in the present study is further supported by the acceptable correlation with the SF-36 [10, 11]. Thus, these results indicated that the PSS had sufficient test-retest reliability and concurrent validity and suggested that the PSS could estimate presenteeism among students.

While much research on presenteeism has been reported in the field of occupational health, no attention, antithetically, has been given to presenteeism among students. The present research, however, found that only 40.8% of the overall sample did not experience problems concerning health in the 1 month prior to the survey. This indicates that presenteeism is prevalent among students. Bergström et al. additionally reported that presenteeism will have an adverse effect on general health 3 years later [14]. Thus, encouraging the early attention to presenteeism due to sickness may be crucial in improving the quality of campus life and has been considered to prevent absenteeism in the future.

Among students, the most frequently reported problem was allergy. This result is coincident with that in a previous report [15]; however, our results may have been influenced by a seasonal effect. Hay fever is an allergic response to the microscopical particles of pollen of certain plants such as Japanese cypress and Japanese cedar, which are known as common causes of allergy in Japan [16]. Allergic rhinitis is more likely to occur in spring, which coincides with the time of the investigation. This result, therefore, may reflect the seasonal effect of pollen. Despite the relatively low prevalence of psychiatric sickness in comparison with allergy, students who reported mental problems were prone

to higher levels of presenteeism. In other words, the fact that students with mental illness had the highest value of WIS suggests that psychiatric problems have a profound effect on academic performance. Recently, Sanderson et al. revealed a significant difference in presenteeism between employees with and without depressive/anxiety symptoms, varying in parallel with presenteeism and the extent of depressive symptoms [17]. Future research should verify the usefulness of the PSS in evaluating treatment outcome for illnesses that contribute to presenteeism and should provide long-term follow-up of the effects of presenteeism.

On the other hand, with regard to gender differences, female students had higher scores than males on the WIS. Also, the prevalence of menstrual problems was from 16.6 to 25.1% in this study. We found that students who reported menstrual pain had relatively high presenteeism. Teperi and Rimpelä showed that 79% of 18-year-old women experience menstrual pain and that 21% of 16-year-old women stayed at home due to menstrual pain [18]. Furthermore, when compared to males, an approximately two-fold frequency of back or neck pain, migraines/chronic headaches and bowel disorders in females was found. Consequently, it has been suggested that these symptoms may play an important disincentive role in the quality of campus life for female students.

As to future directions, we have the following suggestions. First, we should establish benchmark scores on the PSS according to health problems. The availability of benchmark scores for health problems might indicate when early healthcare interventions are needed. Second, not only specific health problems but also individual-specific lifestyle factors such as alcohol drinking, dietary habits, sleep time or hours commuting to school might affect presenteeism directly or indirectly. In addition to these factors, difficulties in psychosocial adjustment or low self-esteem have been found to be related to the severity of some chronic illnesses such as affective disorders, arthritis and asthma [19–22]. Because presenteeism impairs the quality of life, it may also bring about low self-esteem secondarily.

The determinants or confounding factors on presenteeism are still not well understood; thus, further studies of students will provide interesting results. Third, the list of health conditions (first module of PSS) consisting of 16 sicknesses observed empirically through health care activity in a university setting was used to elicit information on the presence of a health problem, but the response to this question would not reflect progressive aspects of a condition such as chronic or temporal sickness. To clarify this issue, additional study in a clinical setting should be carried out to characterize the effect of such illnesses on presenteeism. Fourth, students do their academic work under different conditions and work in different ways compared to employees. Since the concepts of “completing work” and “avoiding distraction” may be experienced differently in students than in workers, qualitative research, for example, conducting interviews, might be warranted to test the hypothesis that there are differences in experiences between workers and students with regard to presenteeism.

In conclusion, this study is the first to reveal the impact of presenteeism on academic performance. Up to now, no validated Japanese language questionnaire was available to estimate presenteeism among students. In the present study, we found excellent reliability and concurrent validity for the PSS. In addition, we disclosed that the majority of college students have some health problems and proposed that the issue of presenteeism on campus should be addressed.

Acknowledgments The authors would like to thank all of the staff of Akita University Health Administration Center, Nara Women’s University Health Administration Center, Fukuoka University of Education Health Center and Osaka University Health Care Center for conducting this survey. The authors are also grateful to Yasunobu Kabeshita, M.D. for helpful comments on an earlier draft of this paper.

References

1. Yamashita, M., & Arakida, M. (2006). Concept analysis of presenteeism and its possible applications in Japanese occupational health. *Sangyo Eiseigaku Zasshi*, 48(6), 201–213. (in Japanese).
2. Goetzel, R. Z., Long, S. R., Ozminkowski, R. J., Hawkins, K., Wang, S., & Lynch, W. (2004). Health, absence, disability, and presenteeism cost estimates of certain physical and mental health conditions affecting U.S. employers. *Journal Occupational and Environmental Medicine*, 46(4), 398–412.
3. Brouwer, W. B., Koopmanschap, M. A., & Rutten, F. F. (1999). Productivity losses without absence: Measurement validation and empirical evidence. *Health Policy*, 48(1), 13–27.
4. Bergström, G., Bodin, L., Hagberg, J., Aronsson, G., & Josephson, M. (2009). Sickness presenteeism today, sickness absenteeism tomorrow? A prospective study on sickness presenteeism and future sickness absenteeism. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 51(6), 629–638.
5. Goetzel, R. Z., Carls, G. S., Wang, S., Kelly, E., Mauceri, E., Columbus, D., et al. (2009). The relationship between modifiable health risk factors and medical expenditures, absenteeism, short-term disability, and presenteeism among employees at Novartis. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 51(4), 487–499.
6. Aarons, G. A., Monn, A. R., Leslie, L. K., Garland, A. F., Lugo, L., Hough, R. L., et al. (2008). Association between mental and physical health problems in high-risk adolescents: A longitudinal study. *Journal of Adolescent Health*, 43(3), 260–267.
7. Lerner, D., Amick, B. C., I. I. L., Rogers, W. H., Malspeis, S., Bungay, K., & Cynn, D. (2001). The work limitations questionnaire. *Medical Care*, 39(1), 72–85.
8. Reilly, M. C., Zbrozek, A. S., & Dukes, E. M. (1993). The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*, 4(5), 353–365.
9. Koopman, C., Pelletier, K. R., Murray, J. F., Sharda, C. E., Berger, M. L., Turpin, R. S., et al. (2002). Stanford presenteeism scale: Health status and employee productivity. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 44(1), 14–20.
10. Turpin, R. S., Ozminkowski, R. J., Sharda, C. E., Collins, J. J., Berger, M. L., Billotti, G. M., et al. (2004). Reliability and validity of the Stanford presenteeism scale. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 46(11), 1123–1133.
11. Yamashita, M., & Arakida, M. (2008). Reliability and validity of the Japanese version of the Stanford presenteeism scale in female employees at 2 Japanese enterprises. *Journal of Occupational Health*, 50(1), 66–69.
12. Fukuhara, S., Bito, S., Green, J., Hsiao, A., & Kurokawa, K. (1998). Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. *Journal of Clinical Epidemiology*, 51(11), 1037–1044.
13. Fukuhara, S., Ware, J. E., Kosinski, M., Wada, S., & Gandek, B. (1998). Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 health survey. *Journal of Clinical Epidemiology*, 51(11), 1045–1053.
14. Bergström, G., Bodin, L., Hagberg, J., Lindh, T., Aronsson, G., & Josephson, M. (2009). Does sickness presenteeism have an impact on future general health? *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 82(10), 1179–1190.
15. Collins, J. J., Baase, C. M., Sharda, C. E., Ozminkowski, R. J., Nicholson, S., Billotti, G. M., et al. (2005). The assessment of chronic health conditions on work performance, absence, and total economic impact for employers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 47(6), 547–557.
16. Sakurai, Y., Nakamura, K., Teruya, K., Shimada, N., Umeda, T., Tanaka, H., et al. (1998). Prevalence and risk factors of allergic rhinitis and cedar pollinosis among Japanese men. *Preventive Medicine*, 27(4), 617–622.
17. Sanderson, K., Tilse, E., Nicholson, J., Oldenburg, B., & Graves, N. (2007). Which presenteeism measures are more sensitive to depression and anxiety? *Journal of Affective Disorders*, 101(1–3), 65–74.
18. Teperi, J., & Rimpelä, M. (1989). Menstrual pain, health and behavior in girls. *Social Science and Medicine*, 29(2), 163–169.
19. Jones, L., Scott, J., Haque, S., Gordon-Smith, K., Heron, J., Caesar, S., et al. (2005). Cognitive style in bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 187, 431–437.
20. Orth, U., Robins, R. W., & Roberts, B. W. (2008). Low self-esteem prospectively predicts depression in adolescence and young adulthood. *Journal of Personality and Social Psychology*, 95(3), 695–708.
21. Druley, J. A., & Townsend, A. L. (1998). Self-esteem as a mediator between spousal support and depressive symptoms: A comparison of healthy individuals and individuals coping with arthritis. *Health Psychology*, 17(3), 255–261.
22. Moonie, S., Sterling, D. A., Figgs, L. W., & Castro, M. (2008). The relationship between school absence, academic performance, and asthma status. *Journal of School Health*, 78(3), 140–148.

Ⅲ. 疾患編

Ⅰ. 腎臓

1. CKD 診療ガイドラインに基づく蛋白尿症例の診療

Guideline - based management of proteinuria

川田 典孝 守山 敏樹*
KAWADA Noritaka MORIYAMA Toshiki

大阪大学医学部老年腎臓内科学 講師 *大阪大学保健センター センター長・教授

Key words 蛋白尿 CKD 慢性腎臓病 ACEI ARB

1. 参考ガイドライン

- 1) エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン2009 (2009年, 日本腎臓学会編, 東京医学社)
- 2) 日本腎臓学会編 CKD 診療ガイド2009 (2009年, 日本腎臓学会編, 東京医学社)

2. 蛋白尿症例診療のポイント

- 1) 尿蛋白は腎機能障害進行と心血管疾患発症の危険因子であり積極的な治療介入が必要である。
- 2) 外来診療では, 尿蛋白/尿クレアチニン比を算出し, 一日蛋白尿の指標とする。
- 3) 腎臓専門医への紹介基準は, ①血尿(1+)未満の場合: 尿蛋白(2+)以上もしくは0.5g/日または0.5g/g クレアチニン以上, ②血尿(1+)以上の場合: 尿蛋白(1+)以上である。
- 4) 尿蛋白症例はその原疾患にかかわらず, 禁煙指導・高血圧治療・血糖管理・脂質管理・肥満治療を行い, これらの危険因子を長期間にわたり目標内に管理することが非常に重要である。
- 5) 降圧薬の第一選択はアンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)またはアンギオテンシン受容体拮抗薬(ARB)である。

3. 蛋白尿の重要性

CKD 診療ガイドラインステートメントより

- ①蛋白尿およびアルブミン尿は末期腎不全の危険因子である。蛋白尿, アルブミン尿の程度が増すごとにリスクが高くなる。グレードA・レベル1
- ②治療介入による, 蛋白尿, アルブミン尿の減少の程度は, 腎機能悪化抑制と相関がある。グレードA・レベル2
- ③蛋白尿およびアルブミン尿は心血管病の危険因子である。蛋白尿, アルブミン尿の程度が増すごとに心血管病のリスクが高くなる。グレードA・レベル1
- ④蛋白尿は微量アルブミン尿の段階から心血管病の危険因子であり, 積極的に減少を目指す。グレードA・レベル2
- ⑤治療介入による, 蛋白尿, アルブミン尿の減少の程度は, 心血管病発症の抑制と相関がある。グレードA・レベル1

慢性腎臓病(CKD)診療ガイドラインでは, 尿蛋白陽性症例への積極的な治療介入により, 尿蛋白を減少させ, 腎機能障害進行および心血管病発症を抑制する必要性が強調されている。そのエビデンスとして, ①新規尿蛋白陽性例の5~10%前後が最終的に透析に移行すること, ②蛋白尿が多いほど透析に移行しやすいこと, ③ACEI/ARBの腎障害進行抑制効果は尿蛋白減少効果に依存すること, さらに, ④ACEI/ARBの心血管病発症抑制効果は尿アルブミン減少効果と関連することなどが記載されている。

4. 蛋白尿の評価法

CKD 診療ガイドラインステートメントより

① 随時尿を用いた試験紙法による定性検査、あるいは随時尿や蓄尿(1日あるいは時間)を用いた定量検査を行う。随時尿を用いた定量検査では、尿 Crtn を同時測定してアルブミン/Crtn 比または蛋白/Crtn 比を求めて、排泄量を評価する(1gのCrtn当たりの量)。アルブミン/Crtn 比が30~299mg/gCrtnであれば微量アルブミン尿と診断する。起立性蛋白尿を除外するため、随時尿を用いる場合、一度は早朝第一尿を用いて検査する。グレードA・コンセンサス

尿試験紙法は、簡便性に優れ、尿蛋白(1+)は30mg/dL、(2+)は100mg/dLの蛋白濃度に相当する。尿定量検査法は、定量性に優れる。24時間蓄尿により一日尿量と蛋白濃度を測定し、結果を積算することで一日蛋白尿が計算できる。随時尿の尿蛋白/尿クレアチニン比による評価は、尿中にクレアチニンが1g排泄されたと仮定したときに想定される尿蛋白排泄量を一日尿蛋白量とする方法で、普通の体格の人の尿クレアチニン排泄量が約1g/日であることを利用している。一日尿アルブミン量を、24時間蓄尿、またはクレアチニン比から算出して腎障害の指標とすることも多い。ただし、アルブミン尿についてのエビデンスは糖尿病性腎症が中心で、他の腎疾患については今後のエビデンスの蓄積が必要である。

CKD 診療ガイドラインでは、0.15g/日以上蛋白が尿中に排泄される場合を、蛋白尿と定義している。一方、臨床の場で蛋白(1+:30mg/dL)以上を蛋白尿陽性とする、一日の尿量を1,000mlと仮定して、0.3g/日以上蛋白尿症例をスクリーニングすることになる。蛋白尿には、腎臓の障害に由来する病的蛋白尿と、激しい運動などのストレスや起立により生じる生理的蛋白尿があり、病的蛋白尿のみが精査・加療の対象となる。そこで、健診で尿蛋白を認めた症例は、起立性蛋白尿の鑑別のため、非生理時の早朝尿中の蛋白を尿試験紙法と尿定量検査で再検査する。以下に、蛋白尿症例の腎臓専門医への紹介基準を示す。

蛋白尿症例の腎臓専門医への紹介基準(CKD 診療ガイドラインより)

- ① 血尿(1+)未満の場合：尿蛋白(2+)以上もしくは0.5g/日または0.5g/gクレアチニン以上
- ② 血尿(1+)以上の場合：尿蛋白(1+)以上

①の基準である尿蛋白(2+:100mg/dL)以上は、

一日の尿量を1,000mlと仮定すると1.0g/日以上蛋白尿に相当する。つまり、尿定量検査の基準(0.5g/日または0.5g/gクレアチニン)の方が厳しいので、尿定量検査で評価した方がよい。また、糖尿病性腎症第2期(早期腎症期：糖尿病の項参照)の診断に用いられる微量アルブミン尿30mg/gCrtnのレベルでは、尿試験紙法(±)であり、微量アルブミン尿のスクリーニングにも、尿試験紙法は不適切である。②の血尿と蛋白尿合併例では尿蛋白(1+)以上が紹介基準であり、0.3g/日以上蛋白尿症例をスクリーニングすることになる。ただし、CKD 診療ガイドラインに血尿単独例の約10%は蛋白尿陽性に移行すると記載されている事実が示すように、血尿単独例と、血尿と蛋白尿合併例の境界は明確なものではない。筆者らは、長期にわたる腎保護が必要な若年血尿症例では、蛋白尿の基準である0.15g/日(または早朝尿0.15g/gCrtn)以上の蛋白尿を認めれば腎生検を行っている。その多くは、IgA腎症の比較的予後良好群~不良群と診断され、治療の対象となっている。

5. 蛋白尿の治療総論

CKD 診療ガイドラインステートメントより

- ① 喫 煙：喫煙は慢性腎臓病の発症および進行に関連する独立した危険因子であり、心血管病の発症リスクを増加させることから、慢性腎臓病患者は禁煙すべきである。グレードA・レベル4
- ② 飲 酒：中等度の飲酒(エタノール20~40g/日)は慢性腎臓病のリスクとはならず、むしろ進行を抑制し、心血管病の発症も抑制する。一方、大量飲酒(エタノール60g/日以上)は慢性腎臓病のリスクとなり、心血管病の発症も増加させるため、避けるべきである。グレードB・レベル4
- ③ 身体活動性の維持：慢性腎臓病患者に安静・運動制限を一律に行うべきでなく、肥満の是正、糖尿病新規発症の予防、高血圧の治療、心血管病予防のために身体活動度を維持すべきである。グレードA・コンセンサス
- ④ 運動強度：運動疲労を起こさない程度の運動(5METS前後：速歩や自転車・水中運動やゴルフ)が安定した慢性腎臓病を悪化させるという根拠はなく、合併症などの身体的状況が許す限り、定期的施行が推奨される。グレードB・レベル3
- ⑤ ワクチン接種：慢性腎臓病患者には、インフルエンザワクチンの接種が推奨される。グレードB・レベル4
- ⑥ 食塩制限：慢性腎臓病患者では、6g/日未満の食塩制限が推奨される。グレードA・レベル2

蛋白尿の原疾患を確定し、原疾患に対する治療を行

うことは最も重要である。また、尿蛋白症例ではその原疾患にかかわらず、禁煙指導・高血圧治療・血糖管理・脂質管理・肥満治療を行う必要がある。CKD 診療ガイドラインでは、過去に腎疾患の既往のある症例も、これらの危険因子の管理を行うこと、そしてCKDの家族歴があれば、症例の家族も危険因子の管理を行うことを推奨している。蛋白尿症例を対象とした摂取総カロリー量についての規定はないが、肥満症や糖尿病を合併していればその治療ガイドラインに従う。また、腎機能が正常な蛋白尿症例にも、6g/日未満の食塩制限が推奨されている。蛋白制限についてのエビデンスは限られているが、米国の推奨栄養所要量に相当する0.8g/kg 標準体重/日の蛋白制限がひとつの目安となる。

6. 蛋白尿の治療：高血圧

CKD 診療ガイドラインステートメントより

- ①慢性腎臓病における高血圧：慢性腎臓病では高血圧を合併する頻度が高く、高血圧は慢性腎臓病の進行や心血管病の発症リスクとなる。慢性腎臓病における降圧療法は慢性腎臓病の進行を抑制し、心血管病の発症や死亡のリスクを軽減する。グレードA・レベル1
- ②慢性腎臓病患者の血圧測定：外来血圧のみならず、起床時と就寝前の家庭血圧を測定し評価することが望ましい。グレードA・レベル4
- ③慢性腎臓病の降圧目標：降圧目標として、尿蛋白1g/日未満の場合には130/80mmHg 未満が、1g/日以上の場合には125/75mmHg 未満が推奨される。グレードA・レベル1
- ④降圧薬の選択1：降圧薬は、原則としてRA系阻害薬(ACEIもしくはARB)を第一選択薬とする。グレードA・レベル1
- ⑤降圧薬の選択2：降圧目標の達成には、第二選択薬(利尿薬やCa拮抗薬)との併用療法を考慮する。グレードA・レベル2

CKD 診療ガイドラインでは、①降圧が微量アルブミン尿や蛋白尿の減少に有効であること、②蛋白尿の減少自体が心血管疾患発症および腎障害進展の軽減をもたらす可能性をもつことが示されている。さらに、家庭血圧を重視すること、そして、収縮期血圧と拡張期血圧の降圧目標を双方とも達成することを推奨している。治療では、生活指導、とくに前項で示した食塩制限や運動療法を薬物治療と組み合わせることが重要で、降圧薬の第一選択はアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)またはアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)である。ACEI/ARBの特徴として、①ACEI/

ARBは高血圧の有無にかかわらず腎保護効果が期待できる、②ただし、非高血圧蛋白尿症例への保険適用はない、③ACEI/ARBは糖尿病自体の発症抑制効果をもつ、④ACEI/ARBの効果発現には食塩制限が重要であることが示されている。

ACEI/ARBによる降圧が不十分な場合、ACEIとARBの併用療法、または利尿薬かCa拮抗薬を追加する。ACEIとARBの併用療法は、腎障害が進展したとの報告もあり評価は定まっていない。利尿薬では、とくに腎機能の保たれた蛋白尿症例へのサイアザイド系利尿薬低用量投与または抗アルドステロン薬の投与が支持されている。低用量のサイアザイド系利尿薬(フルイトラン[®]で0.5mg程度)は降圧および心血管疾患の発症抑制効果、抗アルドステロン薬は蛋白尿低下作用を示す。Ca拮抗薬では、反射性交感神経刺激作用のない、長時間作用型ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬または非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬(ワソラン[®]・ヘルベッサ[®])に心血管や腎保護作用を示すエビデンスがあるが、長時間作用型ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬を選択する機会が多い。いずれの第二選択薬を使用する場合も、目標血圧を達成することが最も重要であり、必要に応じて、薬の増量や他の降圧剤(利尿薬・Ca拮抗薬・ $\alpha\beta$ 遮断薬)への変更・追加を行う。どの薬剤の組み合わせでも、目標血圧を達成し、降圧療法開始6ヵ月以内に30%以上の蛋白尿減少効果を認めれば、腎障害進展抑制効果が得られている可能性は高い。

7. 蛋白尿の治療(脂質代謝異常)

CKD 診療ガイドラインステートメントより

- ①脂質異常症は、慢性腎臓病の発症・進行だけではなく、心血管病発症の危険因子である。グレードA・レベル4
- ②管理目標として、LDLコレステロール ≤ 120 mg/dLが推奨される(可能なら ≤ 100 mg/dL)。生活習慣の改善により管理目標値に達しない場合、薬物療法を考慮する。グレードA・コンセンサス
- ③スタチンを用いた脂質管理により、慢性腎臓病の進行抑制と心血管病発症予防が期待される。グレードA・レベル4

脂質異常症の治療では、生活指導(食事療法と運動療法)を優先する。食事療法は、脂肪摂取制限・コレステロール摂取制限・アルコール制限からなり、これに前記の運動療法・食塩制限と蛋白制限を組み合わせ、脂質データの反応を検討しながら調整する。動脈硬化のハイリスク群や6ヵ月の生活指導にても改善を認めない症例は、薬物治療の適応となる。スタチンの

尿蛋白減少効果と腎障害抑制効果を示した報告は多いが、否定的な報告も存在する。一方、スタチンの心血管疾患予防効果は確立しており、CKD 診療ガイドラインでは、心血管病発症のハイリスク群である蛋白尿症例へのスタチン投与による積極的な LDL 低下を推奨している。その他の脂質代謝異常症治療薬については、蛋白尿症例での心血管病発症予防効果は明確でなく、今後のエビデンスの蓄積が期待される。

8. 蛋白尿の治療(糖尿病)

CKD 診療ガイドラインステートメントより

- ①診 断：すべての糖尿病患者では、定期的に検尿(微量アルブミン尿、蛋白尿)と eGFR の測定をし、糖尿病性腎症の早期発見に努めるべきである。グレード A・コンセンサス
- ②治療 1：厳格な血糖コントロール(目標 HbA1c 6.5%未満)は、糖尿病性腎症の発症および進行を抑制する。グレード A・レベル 2
- ③治療 2：高血圧を合併した糖尿病患者では、ACEI や ARB を中心とした降圧療法により、130/80mmHg 未満に管理する。グレード A・レベル 1
- ④治療 3：尿蛋白が 1 g/日(または g/gCrtn)以上の糖尿病患者では、平均血圧 92mmHg 未満(125/75mmHg に相当)を目標とする。グレード B・レベル 2
- ⑤治療 4：ACEI や ARB は腎症の進行を抑制するため、正常血圧の患者でも血圧低下に注意しつつ投与することが望ましい。グレード B・レベル 2
- ⑥治療 5：糖尿病性腎症のステージにかかわらず、高血圧を合併している症例には減塩食の指導をおこなう。グレード B・コンセンサス
- ⑦治療 6：2 型糖尿病では厳格な血糖・血圧管理、ACEI や ARB の投与、スタチンによる脂質低下、低用量アスピリン、抗酸化薬、運動・禁煙指導のチーム医療による多角的強化療法により早期の腎障害の進行が抑制される。グレード B・レベル 2

糖尿病性腎症は、微量アルブミン尿で発症し、持続性蛋白尿に進展すると考えられてきた。しかし、微量アルブミン尿は陰性であるが腎機能が低下している糖尿病症例も多いことが報告され、微量アルブミン尿の早期腎症マーカーとしての意義には再検討の必要が生じ

ている。一方、微量アルブミン尿を積極的治療の対象とすることに疑問の余地はない。午前中に採取した尿で尿中アルブミン(mg)/尿中 Crtn(g)比の測定を行い、3 回の検査のうち 2 回以上で 30~299mg/gCrtn であれば、微量アルブミン尿と判定し、糖尿病性腎症第 2 期(早期腎症期)と診断する。300mg/gCrtn 以上であれば顕性蛋白尿と判定し、糖尿病性腎症第 3 期以降となる。

治療には、運動療法・食事療法(糖尿病食+高血圧があれば食塩制限・顕性蛋白尿があれば食塩制限+蛋白制限)・禁煙指導・脂質管理・血圧管理、さらに血糖管理と低用量アスピリン投与を多角的に組み合わせる。降圧剤の第一選択は ACEI/ARB で、糖尿病症例でも血圧に依存しない腎保護・抗蛋白尿効果が報告されている。血糖管理目標に関しては、HbA1c 6.5%未満・空腹時血糖 110mg/dL 未満・食後 2 時間血糖値 180 未満への管理により腎症の発症および進展が抑制される可能性が報告されている。ただし、症例の年齢や糖尿病発症後年数により適切な血糖管理目標値が異なる可能性もあり、今後もエビデンスの蓄積が必要である。

9. 蛋白尿症例のフォローアップ

蛋白尿症例のフォローアップの目的は、腎機能障害進展と心血管疾患発症の防止にある。そのためには、生活指導および薬物治療の効果を定期的に評価し、これまでに述べてきた危険因子を長期間にわたり目標内に管理することが非常に重要である。主治医には、管理が不良な症例を速やかに腎臓専門医へ紹介する義務がある。

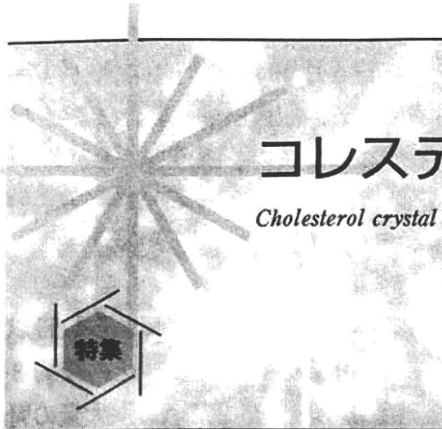
フォローアップ検査(CKD 診療ガイド 2009 より)

毎診察時：血圧測定と家庭血圧測定結果の評価

(糖尿病症例では 1~3 ヶ月ごと：HbA1c)

3~6 ヶ月ごと：尿蛋白/尿 Crtn 比・血清 Crtn (eGFR 算出)・一般血液検査・血清脂質・血清電解質・血清総蛋白・血清アルブミンの評価

1 年に 1 回から必要に応じて：蓄尿による尿蛋白、塩分摂取、蛋白摂取の評価・腎臓超音波検査・心電図・胸腹部 X 線検査



コレステロール塞栓症

Cholesterol crystal embolism : CCE

新沢 真紀
SHINZAWA Maki

猪阪 善隆
ISAKA Yoshitaka

守山 敏樹*
MORIYAMA Toshiki

腎不全を診る

Key words コレステロール塞栓症 腎不全 blue toe syndrome

コレステロール結晶がさまざまな小動脈を閉塞して組織障害を起こすことをドイツの病理学者 Panum¹⁾が初めて報告したのは、100年以上前のことである。その後1945年に Flory²⁾は、コレステロール塞栓症(cholesterol crystal embolism : CCE)の原因が大動脈の粥状硬化であるとの仮説をたて、267人の剖検例で詳細に報告した。その後本症が注目されることは少なかったが、近年心臓カテーテル検査や血管手術の増加に伴い、特発性以外に、医原性のCCEが注目されるようになった。

コレステロール塞栓症(CCE)とは

CCEとは、大動脈またはその近傍の動脈(腸骨動脈、大腿膝窩動脈など)にある粥状硬化のプラークが何らかの原因によって破綻し、それらが、シャワーのように下流に降り注ぐことによって生じる末梢血管塞栓症である。この末梢血管の閉塞による虚血のため、種々の臓器および組織が障害され、“blue toe syndrome”などのさまざまな症状を呈する。

本症の発症は男性に多く(男：女=91%：9%)、60歳以上の高齢者に多い³⁾。CCEのリスクファクターは動脈硬化と同じであり、加齢、喫煙、脂質代謝異常、高血圧、肥満、糖尿病や冠動脈疾患、心血管系疾患の既往があげられる⁴⁾。発

症の誘因としては、76~79%³⁾⁴⁾は医原性であり、血管内のカテーテル操作(大動脈造影、冠動脈造影、心カテーテルなど)が50%、心血管手術(大動脈瘤手術、大動脈冠動脈バイパス)が15%を占める。腹部外傷による頻度は少ないが、ヘパリン、ワーファリンなどによる長期の抗凝固療法や血栓溶解療法などでもCCEが起こることが報告されている。

急性心筋梗塞に対してCABGが施行された60症例(半数の症例で血栓溶解療法を併用)を対象とした前方視的観察研究⁵⁾では、CABG施行後1ヵ月と2ヵ月目に筋生検および皮膚生検を施行したところ、筋生検において7人12%にCCEを病理学的に認めたと報告されているが、臨床的な症状を認めたのは1人であったと報告されている。

特発性のCCEもしばしば認められることもあるが、剖検症例の検討においては動脈硬化性疾患などの有無に限らない場合、CCEを認めるのは

大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学 *大阪大学保健センター 教授



図1 典型的な皮膚症状
blue toe syndrome(→) 網状皮疹(l) (livedo reticularis)
(文献8より引用)

0.31~2.4%程度であるが、高齢で、血管カテーター検査後や血管手術後などに死亡した動脈硬化性疾患を有する剖検症例ではCCEの頻度は12~77%と高くなる⁴⁾。CCEの原因血管としては、腹部大動脈(55%)、腸骨動脈(24%)、大腿膝窩動脈(21%)が多い⁶⁾。

臨床症状

CCEは粥腫の破綻により末梢の血管が閉塞するため、あらゆる臓器において障害が起ころう。このため症状はさまざまであり、場合によっては多臓器不全が起こることもある。

1. 皮膚

CCEの皮膚症状は壊疽、チアノーゼ、皮膚潰瘍、紫斑、点状出血、疼痛、硬結、結節など多種多形で頻度も高い⁴⁾。足趾の冷感、疼痛を認めチアノーゼを呈する“Blue toe syndrome”(図1)は、足背動脈を触知するのが特徴であり、触知しない末梢動脈疾患との鑑別上重要であるが、頻度はそれほど高くなく、5%程度に認められるのみであり、むしろ網状皮疹(livedo reticularis)などが34%と頻度は高い⁷⁾。

2. 腎不全

腎臓は、腎動脈が腹部大動脈から直接分岐しており、その血流も豊富であることより、CCEの

好発部位の一つである。腎障害の経過は突発的な急性腎不全から数ヶ月かけた進行性の慢性腎不全までさまざまである。尿蛋白は、場合によってはネフローゼレベルの尿蛋白を認めることがある。Scolari⁴⁾らは、腎におけるコレステロール塞栓症の発症経過を以下のように分類している。

1) 急性型

約1/3の患者に見られる。発症機転から数日以内(~7 day)に腎機能障害が発症し、その後約3~8週間後に腎障害のピークを認める。大量の腎動脈塞栓による結果と考えられている。造影剤腎症との鑑別が問題となる。

2) 亜急性型

発症機転から数週間から数ヶ月かけて腎機能が低下する。一時的に血清クレアチニンが安定しても、その後さらに再上昇することがあるので注意を要する。臨床的に最も頻度が高い経過といわれている。塞栓に対する異物反応、または繰り返される血管内操作、血管手術などによりCCEが反復するためと考えられている。

3) 慢性型

慢性の経過により腎機能の低下が進行し、腎硬化症または虚血性腎症様の経過を示す。腎生検などで偶然発見されることが多い。

3. 消化器症状

腸間膜動脈の虚血により、悪心、嘔吐、腹痛、下痢などを呈する。CCEの患者の約10%には消化管出血を認めることもある。内視鏡的には、びらんや潰瘍を呈して胃炎と誤診されることも多い。腸管動脈の梗塞は予後不良と報告されている⁷⁾。また壊死性肺炎、巣状肝細胞壊死、壊死性胆嚢炎がみられることもある。

4. 眼症状

コレステロール結晶が網膜動脈内にあるときには“Hollenhorst plaques”とよばれ、CCEの6~10%の患者に認められるとの報告があるが、診断のためには、注意深い視野検査が必要である。

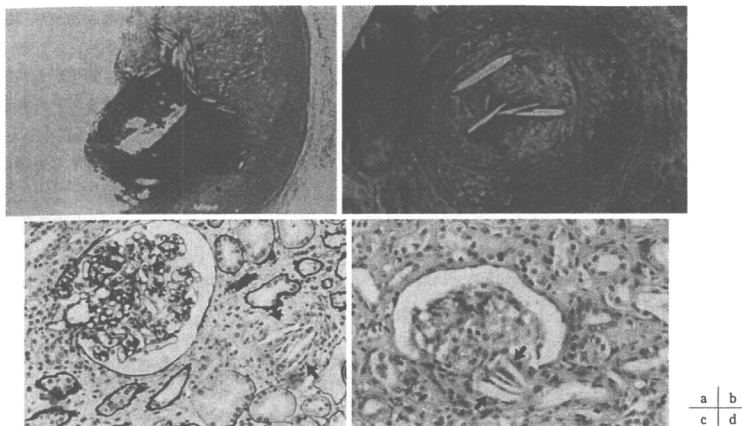


図2 コレステロール結晶による cleft (文献4, 8より引用)
 a: 破綻した粥腫 b: 小葉間動脈 c: 弓状動脈 d: 輸入細動脈

5. その他

発熱，頭痛，筋肉痛，体重減少など非特異的な症状を認める。また中枢神経症状として一過性の虚血発作，脳梗塞，黒内障，意識障害などを呈することもある。

検査所見

BUN，クレアチンの上昇を認め，尿所見は中等度の尿蛋白と硝子円柱や顆粒円柱を伴う顕微鏡的血尿(33~40%)を認める。好酸球血症を認めることは多い(50~80%)が，好酸球性尿症はほとんど認めない。好酸球血症に伴い白血球増多症や血小板減少症，貧血を認めることがある。また低補体血症をしばしば認めるが原因は不明である。炎症のマーカーである赤沈の亢進，CRPの上昇が認められ血管炎に似た検査結果を示すが，ANCAは陰性である。アミラーゼ，CK，ALP，LDHの上昇が認められることもある⁴⁾。

診 断

CCEの確定診断には組織診断が必要であり，腎生検，皮膚生検，筋生検などにより，コレステロール結晶を同定する必要がある。また網膜動脈内に“Hollenhorst plaques”を認め診断されることもある。しかし組織学的にコレステロール結晶を認めることができず，動脈硬化性疾患の既往と，腹部外傷，血管手術，血管内カテーテル操作，血管造影などの後にみられる皮膚病変の存在や腎機能の増悪，血液検査所見などでCCEと臨床的に診断することも多い。

鑑別診断としては，造影剤腎症，急速進行性糸球体腎炎，血栓症，血管攣縮，レイノー症状，血管炎，感染(梅毒，結核)，クリオグロブリン血症，多血症，心不全，急性尿管細管壊死などさまざまな疾患があげられる。造影剤腎症では，クレアチンの上昇は早期より認められ，5~10日後にはピークに達し，その後ゆっくりと腎機能は回復することが多い。急速進行性糸球体腎炎との鑑別に

は、ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibody) が有用である。亜急性の形態において皮膚所見、発熱、消耗性疾患、炎症所見、好酸球増多は血管炎と間違えられ偽性多発性血管炎と報告されている。また薬剤性の間質性腎炎などは鑑別に困難なことも多い⁴⁾⁸⁾。

コレステロール結晶が塞栓として、閉塞をきたす血管は、50~250 μ m 程度の血管であり、腎においては弓状動脈、小葉間動脈レベルに相当する。腎生検所見では、検体作製間過程でコレステロール結晶が抜け落ちるため、コレステロール結晶が抜けた所見として細動脈内の紡錘状または針状の cleft として観察されることが多い(図2)。塞栓部では巨細胞がコレステロール結晶を取り囲み動脈内膜炎、線維化、炎症性反応として数週間から数ヵ月かけて血管内皮の腫大、肥厚を認める。急性腎不全の早期には腎動脈に多くのコレステロール結晶を認める。間質においては高度の尿細管の萎縮と間質の線維化を認め、多数の塞栓が起きると腎皮質壊死、腎梗塞も起こりうる。

治 療

CCE の根治的治療はなく、対症療法と二次的な原因の発生を予防するのが主な治療となる。

ステロイドは補体の活性化による多核白血球の遊走、凝集の抑制や、末梢血の好酸球増多や閉塞血管周囲のマクロファージなどの炎症反応を改善する目的で使用される。しかしランダム化比較試験による検討はなく、CCE に対するステロイドの有用性を示唆する小規模な後方視的観察研究が散見されるのみであり、ステロイドの使用量も文献間の差が大きい⁹⁾。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬は、粥腫の安定化と退縮を期待でき、観察研究においてコレステロール塞栓症の患者のアウトカムと腎機能を改善させることが報告されている⁹⁾。

血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を有するプロスタサイクリンは、臓器への血流を増加させ、

皮膚病変を有した患者の皮膚症状や腎障害などが改善したという報告¹⁰⁾がある。

ワーファリン、ヘパリンは粥腫からの出血を増悪させるために使用を中止することもあるが、抗凝固療法による CCE のリスクは高くない。519人の高度な大動脈のプラークを有する患者において3年以上フォローした臨床研究では、5人のみ CCE を発症しており、抗凝固療法をしている症例(3人/313人中)、していない症例(2人/206人中)とその発症頻度は変わらなかったと報告¹¹⁾されている。

また、LDL アフェレーシスや血漿交換の有効性を示唆する報告も散見される⁹⁾。

予 後

CCE は予後不良であり、1年死亡率は70~80%と報告されており、死亡の原因は腎不全によるものだけでなく、全身の虚血の結果によるものであると考えられている。重篤な脳、心血管系、脊髄、腸間膜、脾臓の壊死などによって患者は腎機能障害の程度にかかわらず死亡している。大動脈バイパス術後の患者においては足趾または下肢の切断は9~10%、透析への移行は10%と報告¹²⁾されている。

Belenfant⁹⁾らは治療プロトコルとして、①抗凝固療法の中止と新たな血管内操作および血管手術などの禁止。②ARBによる厳格な高血圧のコントロールと血管拡張薬の使用。ループ利尿薬、場合によっては透析を用いた厳格な体液量コントロール。③非経口の栄養の投与。④~1/3mg/kg/day のステロイド投与(食欲の改善と、腹部不快感の改善)を行ったところ、入院中の死亡率は16%、1年後の生存率は87%、4年後の生存率は52%と報告しており、CCE の予後はさまざまな積極的な治療によりやや改善されつつある。



おわりに

障害、皮膚の潰瘍などができた際にはコレステロール塞栓症も念頭において、組織学的検査を行い、積極的な治療を考慮すべきであると考えらる。

動脈硬化のリスクを持つ患者において急速な腎

文 献

- 1) Panum P : Experimentelle beitr ge zur lehre von der embolie. Virchows Archiv 25 : 433-530, 1862.
- 2) Flory C : Arterial occlusions produced by emboli from eroded aortic atheromatous plaques. The American Journal of Pathology 21 : 549, 1945.
- 3) Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C : Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. American Journal of Kidney Diseases 33 : 840-850, 1999.
- 4) Scolari F, Tardanico R, Zani R, et al : Cholesterol crystal embolism : A recognizable cause of renal disease. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 36 : 1089, 2000.
- 5) Blankenship J, Butler M, Garbes A : Prospective assessment of cholesterol embolization in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic vs conservative therapy. Chest 107 : 662, 1995.
- 6) Sharma P, Babu S, Shah P, et al : Changing patterns of atheroembolism. Cardiovascular surgery (London, England) 4 : 573, 1996.
- 7) Fine M, Kapoor W, Falanga V : Cholesterol crystal embolization : a review of 221 cases in the English literature. Angiology 38 : 769, 1987.
- 8) Meyrier A : Cholesterol crystal embolism : diagnosis and treatment. Kidney international 69 : 1308-1312, 2006.
- 9) 安達政隆, 内村幸平, 富田公夫 : コレステロール塞栓症の治療ガイド. 腎と透析 62 : 7, 2007.
- 10) Elinav E, Chajek-Shaul T, Stern M : Research pointers : Improvement in cholesterol emboli syndrome after iloprost therapy. British Medical Journal 324 : 268, 2002.
- 11) Tunick P, Nayar A, Goodkin G, et al : Effect of treatment on the incidence of stroke and other emboli in 519 patients with severe thoracic aortic plaque. The American journal of cardiology 90 : 1320-1325, 2002.
- 12) Keen R, McCarthy W, Shireman P, et al : Surgical management of atheroembolization*. Journal of vascular surgery 21 : 773-781, 1995.

肥満症と腎疾患

Obesity related renal disease

特集

川田 典孝 守山 敏樹*

KAWADA Noritaka MORIYAMA Toshiki

肥満症 update

Key words RAS アルドステロン Plasminogen activator inhibitor-1
アディポネクチン マクロファージ

慢性腎臓病の進展因子としての肥満

現代社会において、肥満・慢性腎臓病(CKD)・末期腎不全(ESRD)症例はともに増加傾向にある。これらの病態が相互に強く関連することは、ESRDの原因疾患の第1位である糖尿病の発症と肥満との間に明確な関連を認めること、そして、CKDの進行因子である高血圧・高脂血症・動脈硬化症の発症に、肥満に伴う血管壁への脂肪の蓄積が関与することから明らかである。

このような、糖尿病や動脈硬化症の発症を介した間接的なCKD進行要因としての肥満症という概念に加え、肥満症自体が慢性腎臓病の発症および進展に直接関与することが明らかになりつつある¹⁾。近年明らかとなった直接的な制御因子群については後の項で触れるが、実際の疫学的な検討でもBody mass index(BMI)の高値は、成人のCKDに伴う死亡または腎代替療法導入の独立した危険因子であることがHUNTI STUDYにより証明されている⁵⁾。

また、小児腎疾患例では、BMI高値はESRDへの進展、および腎不全死の独立した危険因子として示されている²⁾。肥満に伴う腎組織変化は3

歳児の肥満症例でも認められることから、肥満症例では早期より腎組織障害が進展している可能性が示唆される。一方、肥満症例が何らかの薬物療法をうける比率が健常人より有意に高くなるのは40歳を超えてからである³⁾。この事実は、一般人のみならず医療従事者の間でも臓器障害の危険因子としての肥満症の認識がまだ不十分であることを間接的に証明している。

肥満に伴う腎臓への影響

肥満関連腎症は、肥満症に巣状糸球体硬化症を合併した病態を示す言葉として登場した経緯があり、BMI依存性の蛋白尿の存在が重要視されてきた。しかしながら、蛋白尿を伴わない肥満症例でも、糸球体と足細胞の肥大・メサンギウム基質の増加・メサンギウム細胞の増殖像を認めることから、蛋白尿の肥満関連腎症のマーカとしての有用性には疑問がある⁶⁾。肥満に合併する糸球体肥大は、メサンギウム細胞増殖と基質産生増加・足細胞の肥大化と被覆面積の増加を伴い、最終的には糸球体硬化へと進行する。肥満症では、高血糖・高インスリン血症・高コレステロール血症・高中性脂肪血症を原因とする糸球体基底膜の肥厚を認めることも多い。

肥満症は、腎血行動態にも影響する。軽度の脂

大阪大学医学部附属病院老年腎臓内科学 助教 *大阪大学保健センター 教授

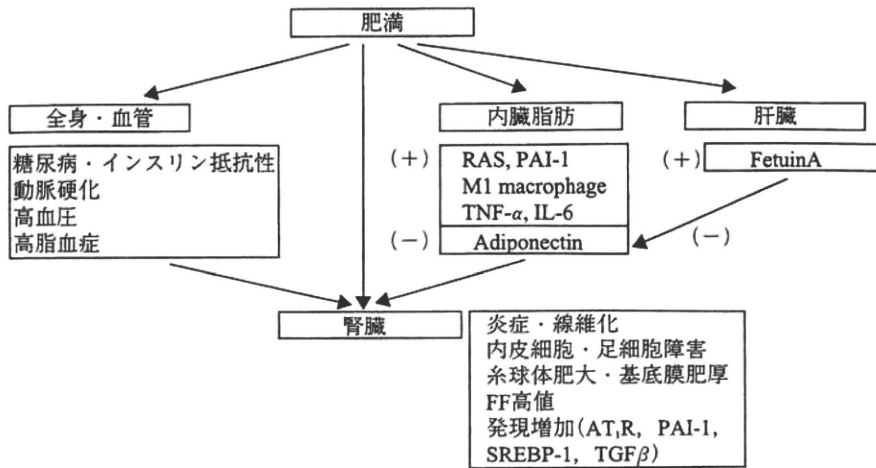


図 1

肪蓄積でもナトリウム利尿が抑制されることが示されており、ナトリウム利尿の抑制は、高血圧や tubulo-glomerular feedback system を介した輸 入細動脈拡張による糸球体濾過値(GFR)上昇に 関与すると考えられる⁷⁾。肥満症では、GFR の増 加と比較して腎血漿流量(RPF)の増加は限られて いる。その結果、BMI の増加や脂肪量の増加に 伴い、Filtration fraction(FF)が高値となる。慢 性的なFF高値は腎臓の仕事量とエネルギー・酸 素供給量とのアンバランスの原因となる。

肥満関連腎症の進展因子

1. レニン・アンジオテンシン・アルドステロ ン系

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAS)系は血管収縮と細胞増殖に関与する最も重 要な経路の一つであり、脂肪組織に存在する脂肪 細胞と、そこに浸潤したマクロファージはRAS 系のすべての構成因子を発現することが明らかと なっている。例えば、アンジオテンシノーゲンは 主に肝細胞で産生されると考えられてきたが、脂 肪細胞も肝細胞と同等のアンジオテンシノーゲン 産生能力を持ち、実際、血中アンジオテンシノー ゲン濃度とBMIとの間には相関関係が認められ る。肥満マウスへのアンジオテンシンII投与によ

り、脂肪細胞由来のアンジオテンシノーゲン産生 が増加するが、肝細胞由来のアンジオテンシノー ゲン産生は変わらないことも報告されている⁸⁾。

腎臓を含む臓器障害・線維化の進展因子とし て、アルドステロンの重要性が広く認識されつつ ある。肥満関連腎症におけるアルドステロンの重 要性は、メタボリック症候群のマウスモデルへの 抗アルドステロン薬(Eplerenone)投与が抗蛋白 尿効果、足細胞のネフリン発現増強効果を示すこ とからも明らかである⁹⁾。アルドステロンの腎障 害進展機序として、Plasminogen activator inhi bitor-1(PAI-1)やTransforming growth factor β (TGF β)の活性化・酸化ストレスの亢進・炎症メ ディエーターの産生・足細胞機能障害がある。教 科書的にはアルドステロンの主要産生部位は副腎 であるが、脂肪組織もリノレン酸のEpoxy-keto 産物やComplement-C1q TNF-related protein 1 (CTRP1)刺激により、アンジオテンシンII依存 性または非依存性にアルドステロンを産生するこ とが明らかとなっている¹⁰⁾。

脂肪組織内でのRAS系活性化に加え、脂肪細 胞が腎臓内のRAS系を活性化する機序について も報告がなされており、腎臓内のアンジオテンシ ンType I受容体(AT₁R)発現は脂肪細胞由来の アンジオテンシノーゲンにより誘導される¹¹⁾。腎 臓内のAT₁R発現増加は、輸出細動脈の収縮・糸

球体内圧の上昇・FFの上昇・細胞増殖に関与し腎障害を促進すると想定されている。

以上の知見より、肥満関連腎症の治療では食事療法と減量に加えてRAS系の阻害が有用であると考えられる。しかしながら、AT₁R受容体はマクロファージの活性化を制御することで抗炎症作用をもたらす可能性も検討されており、食事療法と減量を伴わないRAS系の漫然とした阻害には注意が必要である可能性が残る。

2. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)

PAI-1はプラスミノゲンアクチベーターを阻害することで、蛋白分解や線維分解を抑制し、臓器線維化や血管病変の進展に関与する。腎臓では、足細胞障害モデルを用いた検討から、PAI-1が蛋白尿・糸球体硬化・足細胞のアポトーシスに関与すること、そしてPPAR γ 作動薬がPAI-1の発現抑制を介して保護的に働くことが示されている¹²⁾。肥満症では、脂肪組織と糸球体でのPAI-1産生亢進を認め、糸球体硬化や蛋白尿への関与が想定されている。

3. 脂質の異常

高脂肪食摂取による肥満症では、高中性脂肪血症・高コレステロール血症・高インスリン血症・低アディポネクチン血症が認められる。メサングウム細胞へのLow-density lipoprotein (LDL)・酸化LDL・糖化LDL負荷は細胞外基質構成蛋白であるフィブロネクチンやラミニンの合成、macrophage migration inhibitory factorの発現、そして炎症促進因子であるCD40とIL-6の産生を促進する¹⁵⁾。足細胞への酸化LDL負荷は、ネフリンやリン酸化Akt蛋白量を減少しバリア機能障害や細胞死をもたらすこと、そして飽和脂肪酸負荷はインスリン抵抗性を生じることが報告されている。

また、肥満関連腎症では脂質の蓄積と炎症・線維化進展反応を誘導する働きを持つ sterol reg-

ulatory element binding protein-1 (SREBP-1)の糸球体での高発現を認め、脂質異常に対する腎臓の感受性も亢進している可能性が示唆される¹³⁾。

4. 脂肪細胞が産生する生理活性物質

脂肪細胞自体が産生する生理活性物質では、レプチンとアディポネクチンがよく知られている。レプチンは食欲・エネルギー消費・細胞内脂質代謝を制御するが、これまでのところレプチンに関係する腎障害は認められていない。アディポネクチンは、血中濃度が肥満・炎症・動脈硬化・インスリン抵抗性・血圧上昇と逆相関する。低アディポネクチン血症では、血管内皮細胞依存性の血管拡張反応の障害・白血球の血管内皮への遊走促進・RAS系の活性化・足細胞のバリア機能障害を認める。アディポネクチンの臓器保護作用機序の一つは5'-AMP activated protein kinase (AMPK)の活性化および抗酸化作用に基づくものである⁴⁾。肥満に伴い肝臓での産生が増加するFetuin Aは、アディポネクチンとAMPKの抑制により肥満腎症の発症に関与する可能性が示唆されている。肥満に伴う低アディポネクチン血症の改善には肥満の改善が最も重要であり、1カ月程度の肥満治療で速やかにアディポネクチン血中濃度の上昇を認める。

5. 脂肪組織へのマクロファージの浸潤

内臓脂肪の蓄積は炎症反応の増強と相関するが、この時、内臓脂肪組織に浸潤したマクロファージと脂肪細胞との相互作用が炎症性サイトカインの産生に重要な役割を果たす。例えば、肥満関連腎症の進展に関与する炎症性サイトカインであるTNF- α とIL-6の産生機序として、まず脂肪細胞から放出された脂肪酸がマクロファージからのTNF- α 産生を刺激し、産生されたTNF- α により脂肪細胞のIL-6産生が増強することが示されている。

また、肥満症ではマクロファージのフェノタイプのうち、とくに炎症を誘導するM1マクロ

ファージの増加が脂肪組織で認められる¹⁴⁾。

6. インスリン抵抗性

肥満症に合併するインスリン抵抗性と高インスリン血症は、尿細管でのナトリウム再吸収を亢進する。また、インスリン抵抗性または高インスリン血症は、尿中アルブミン排泄とも関連するとの報告がある。インスリンにはRAS系との相互作用も報告されており、高インスリン血症はナトリウムと水が貯留している状況下でもRAS系を亢進する要因となる²⁾。インスリンはInsulin like growth factor-1 (IGF-1)やTGF β 産生を介して間接的に、またはそれ自体が直接的に、メサンギウム細胞増殖と細胞外基質産生を促進する。さら

にインスリン抵抗性は一酸化窒素(NO)産生障害と酸化ストレス亢進を伴う血管内皮細胞機能障害を惹起し、高血圧や心血管病の危険因子となる。

● 終わりに

本稿では、肥満と腎障害に関連する欧米を中心とした知見をまとめた。日本人についても肥満が腎障害に積極的に関与すると考えられるが、肥満は人種差の影響が大きく、また同一人種であったとしても食生活は国や時代背景によって変化する。日本人での知見はまだ十分ではないため、今後の検討課題と考えられる。

文 献

- 1) Hunley TE, Ma LJ, Kon V : Scope and mechanisms of obesity-related renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 19 : 227-234, 2010.
- 2) Savino A, Pelliccia P, Chiarelli F, et al : Obesity-related renal injury in childhood. *Horm Res Paediatr* 73 : 303-311, 2010.
- 3) Jarrett B, Bloch GJ, Bennett D, et al : The influence of body mass index, age and gender on current illness : a cross-sectional study. *Int J Obes (Lond)* 34 : 429-436, 2010.
- 4) Ix JH, Sharma K : Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease : the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. *J Am Soc Nephrol* 21 : 406-412, 2010.
- 5) Munkhaugen J, Lydersen S, Widerøe TE, et al : Prehypertension, obesity, and risk of kidney disease : 20-year follow-up of the HUNT I study in Norway. *Am J Kidney Dis* 54 : 638-646, 2009.
- 6) Serra A, Romero R, Lopez D, et al : Renal injury in the extremely obese patients with normal renal function. *Kidney Int* 73 : 947-955, 2008.
- 7) Chagnac A, Herman M, Zingerman B, et al : Obesity-induced glomerular hyperfiltration : its involvement in the pathogenesis of tubular sodium reabsorption. *Nephrol Dial Transplant* 23 : 3946-3952, 2008.
- 8) Lu H, Boustany-Kari CM, Daugherty A, et al : Angiotensin II increases adipose angiotensinogen expression. *Am J Physiol* 292 : E1280-1287, 2007.
- 9) Nagase M, Fujita T : Aldosterone and glomerular podocyte injury. *Clin Exp Nephrol* 12 : 233-242, 2008.
- 10) Jeon JH, Kim KY, Kim JH, et al : A novel adipokine CTRP1 stimulates aldosterone production. *FASEB J* 22 : 1502-1511, 2008.
- 11) Kim S, Soltani-Bejnood M, Quignard-Boulangue A, et al : The adipose renin-angiotensin system modulates systemic markers of insulin sensitivity and activates the intrarenal renin-angiotensin system. *J Biomed Biotechnol* 27012, 2006.
- 12) Yang HC, Ma LJ, Fogo AB, et al : Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist is protective in podocyte injury-associated sclerosis. *Kidney Int* 69 : 1756-1764, 2006.
- 13) Jiang T, Wang Z, Proctor G, et al : Diet-induced obesity in C57BL/6J mice causes increased renal lipid accumulation and glomerulosclerosis via a sterol regulatory element-binding protein-1c-dependent pathway. *J Biol Chem* 280 : 32317-32325, 2005.
- 14) Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR, et al : Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 117 : 175-184, 2007.
- 15) Santini E, Lupi R, Baldi S, et al : Effects of different LDL particles on inflammatory molecules in human mesangial cells. *Diabetologia* 51 : 2117-2125, 2008.

特集：腎とレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系

腎の ACE2-Ang(1-7)-Mas 受容体

吉田英昭 島本和明

日本腎臓学会誌 第52巻 第2号 別刷

(平成22年3月25日発行)

腎の ACE2-Ang(1-7)-Mas 受容体

吉田英昭 島本和明

はじめに

レニン・アンジオテンシン系(RAS)の生理活性をもたらす中心的な役割を担っているのは、言うまでもなくアンジオテンシンII(Ang II)である。前駆物質である10個のアミノ酸から成るアンジオテンシンI(Ang I)(1-10)が、アンジオテンシン変換酵素(ACE)により8個のアミノ酸から成るAng II(1-8)が作られるが、アミノペプチダーゼなどにより1位のアミノ酸から順に切断されて、Ang III(2-8)、Ang IV(3-8)と代謝されていく。一方で、反対側のアミノ酸から切断されたペプチドがAng(1-7)である。Ang(1-7)の生体における意義については、1990年前後から多く報告されるようになり、従来のRA系に拮抗するように、血管拡張や臓器保護的に作用する可能性が示唆されていた。産生系や特異的受容体などの詳細が不明で大きな問題を残していたが、2000年にAng(1-7)の産生酵素であるACE2のクローニング^{1,2)}がなされ、2003年に内因性Ang(1-7)がMas受容体のリガンドであることが発見された³⁾。これらの発見から、ACE2-Ang(1-7)-Mas系が再び脚光を浴びるようになった。研究の中心は心血管系への作用や病態進展への関与であったが、最近、腎臓においても研究が進んできており、本稿ではそれぞれの病態におけるこの系の意義について概説する。

腎でのAng(1-7)の産生とACE2の局在

本誌「腎とRAASオーバービュー—腎障害、高血圧への関与—」論文の図に示す通り(88頁)、血管内皮細胞においてはAng(1-7)はいくつかの経路で産生されるが、最も主要な経路はAng IIからACE2により産生されるものである。

したがってAng(1-7)の産生調節はACE2の活性によるところが大きく、ACEとACE2の活性のバランスが重要である。また、ACE2は腎臓に、特に近位尿細管(brush border)に多く発現しており、ここではACEやAT1受容体、Ang(1-7)などといったRA系のコンポーネントが同じ部位に局在している⁴⁻⁷⁾。その他ACE2は、糸球体の足細胞や腎の血管にも存在している。Ang(1-7)が産生される経路として、近位尿細管のbrush-border membraneや細胞内に存在するneprilysin(NEP)、thimet oligopeptidase(TOP)、prolyl oligopeptidase(POP)といった酵素によりAng Iからも生成される。ラットの単離尿細管を用いた検討⁷⁾では、ACE2依存的にAng IからAng(1-7)の生成が認められた一方で、Ang IIを投与してもAng(1-7)が増加せず、ヒツジの近位尿細管でのACE2はAng IからAng(1-7)は生成されない⁸⁾など相反する報告がある。手技的な問題や種差などが原因として考えられるが、近位尿細管でのAng(1-7)の生成において、Ang Iからのnon ACE2経路とACE2経路、Ang IIからのACE2経路のいずれが重要であるかについて、今後、検討される余地がある。

腎のAng(1-7)受容体-Mas受容体の局在

Mas受容体は1986年に初めてprotooncogeneとして同定され、同時に7回膜貫通型のG蛋白受容体であったためAng IIに対する受容体と考えられていた。2003年にSantosら³⁾は、Mas受容体にAng(1-7)結合部位が存在することを示し、Mas受容体欠損マウスを用いて、Ang(1-7)に対する結合や血管拡張などといった反応の消失から、Mas受容体がAng(1-7)の受容体であることを証明した。マウスやラットの検討では、Mas受容体のmRNAは腎皮質に豊富に存在し、近位尿細管や輸入細動脈にも存在する。ヒト培養近位尿細管細胞とメサンギウム細胞にもMas受容体が存在することが報告されている⁹⁾。また、この受容体は