

表2 2008年1年間の我が国の透析導入原疾患 (文献<sup>3)</sup>より引用)

原疾患患者数	n	(%)	平均年齢 (歳)
糖尿病性腎症	16,126	43.17	65.62
慢性糸球体腎炎	8,602	23.03	66.86
腎硬化症	3,936	10.54	73.99
多発性嚢胞腎	918	2.46	62.02
急速進行性糸球体腎炎	443	1.19	69.52
SLE 腎炎	285	0.76	61.29
慢性腎盂腎炎	274	0.73	66.08
移植後再導入	211	0.56	57.25
悪性高血圧	282	0.75	66.62
アミロイド腎	187	0.50	67.03
腎・尿路腫瘍	188	0.50	70.78
その他分類不能の腎炎	158	0.42	62.35
骨髄腫	158	0.42	70.70
痛風腎	100	0.27	65.27
閉塞性尿路障害	95	0.25	68.34
妊娠腎 / 妊娠中毒症	81	0.22	57.79
腎・尿路結石	66	0.18	70.29
腎形成不全	43	0.12	29.23
先天性代謝異常による腎不全	18	0.05	51.67
腎・尿路結核	22	0.06	74.25
その他	1,186	3.17	66.94
不明	3,976	10.64	70.24
原疾患回答数小計	37,355	100.00	
原疾患記載なし	124		69.21
施設調査のみでの症例数	192		
総計	37,671		

SLE：全身性エリテマトーデス

このような透析導入患者における腎疾患の頻度については、全国的な調査が年々実施されているものの、CKDの各ステージにおける原疾患比率については全国的な調査は存在しない。

## 2. 病院受診者からみたCKDの原疾患

表3に筑波大学附属病院腎臓内科外来通院患者のCKDステージ分類ごとの比率、患者背景を示す。腎臓内科専門外来に受診する患者をみると、ステージ頻度は従来報告されてきた健診でのCKD患者のス

図3 透析導入患者数と透析導入原疾患の推移 (文献<sup>3)</sup>より引用)

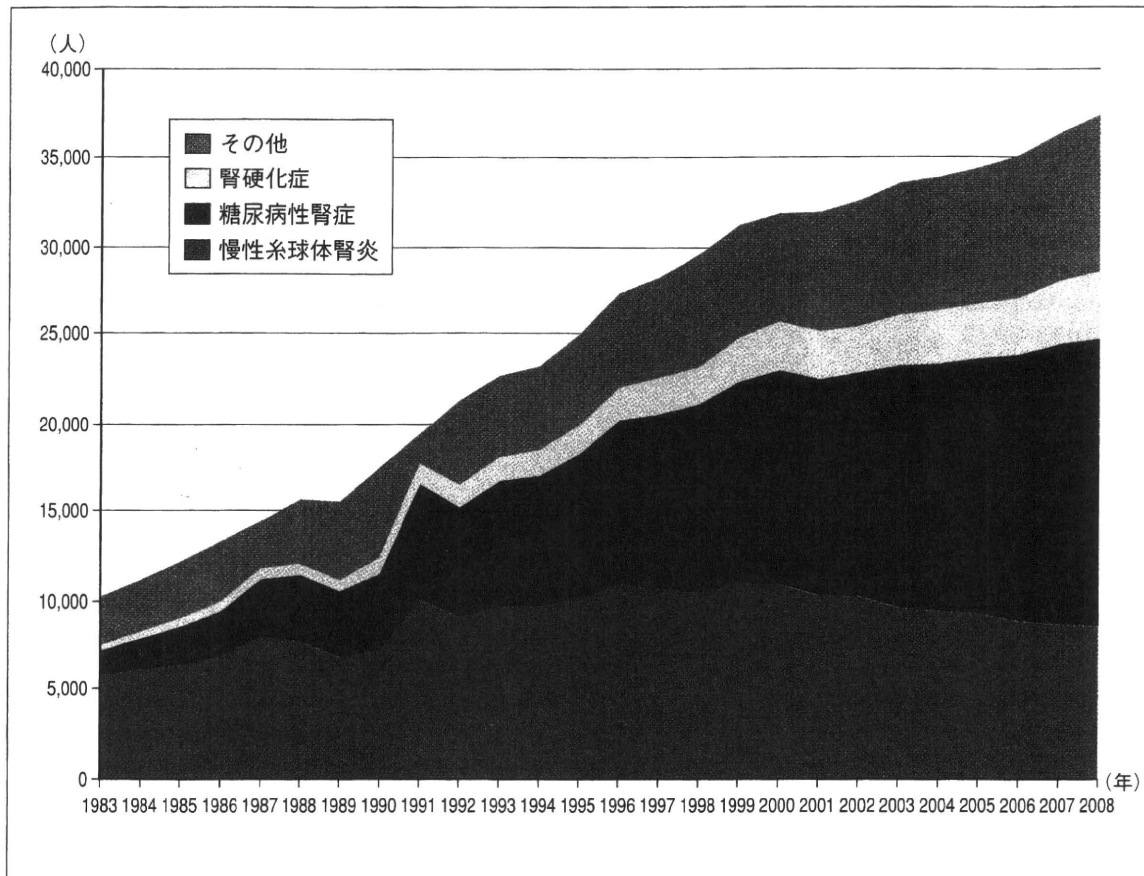
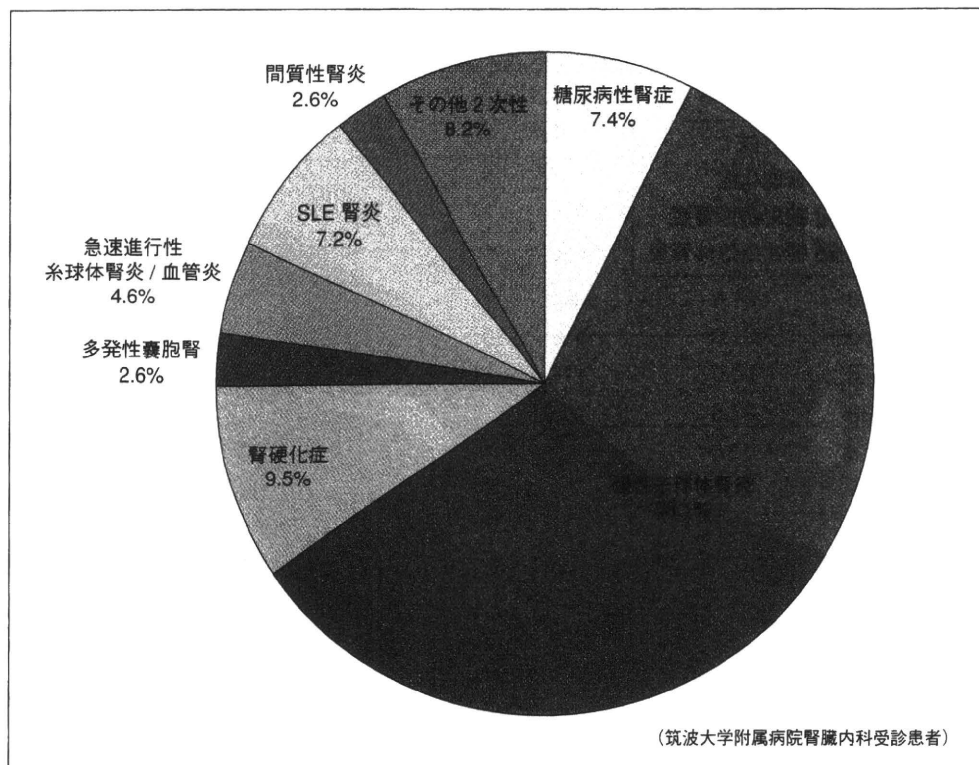


表3 筑波大学附属病院腎臓内科外来患者のCKDステージ別頻度 (透析患者を除く)

eGFR (ml/min / 1.73 m <sup>2</sup> )	CKD ステージ 1 90 ~	CKD ステージ 2 60 ~ 89	CKD ステージ 3 30 ~ 59	CKD ステージ 4 15 ~ 29	CKD ステージ 5 15 <
構成率	15.5 %	28.5 %	29.4 %	13.4 %	13.2 %
男性比率	38.6 %	51.0 %	56.3 %	61.1 %	54.9 %
平均年齢	35.6 歳	54.1 歳	60.9 歳	62.1 歳	61.0 歳
糖尿病	16.9 %	22.9 %	24.1 %	34.7 %	47.9 %
高血圧	44.6 %	64.7 %	77.2 %	91.7 %	90.1 %
心血管疾患	0.0 %	4.6 %	7.0 %	8.3 %	19.7 %
日本腎臓学会の 調査による構成率	4.6 %	12.9 %	80.8 %	1.5 %	0.3 %

ステージ別頻度 (表3下段) と大きく異なる。これまでの日本腎臓学会での調査では、CKD ステージ3の患者が全体の80%以上を占め、ステージ1と2は併せて17%前後であった。腎臓内科外来での調査

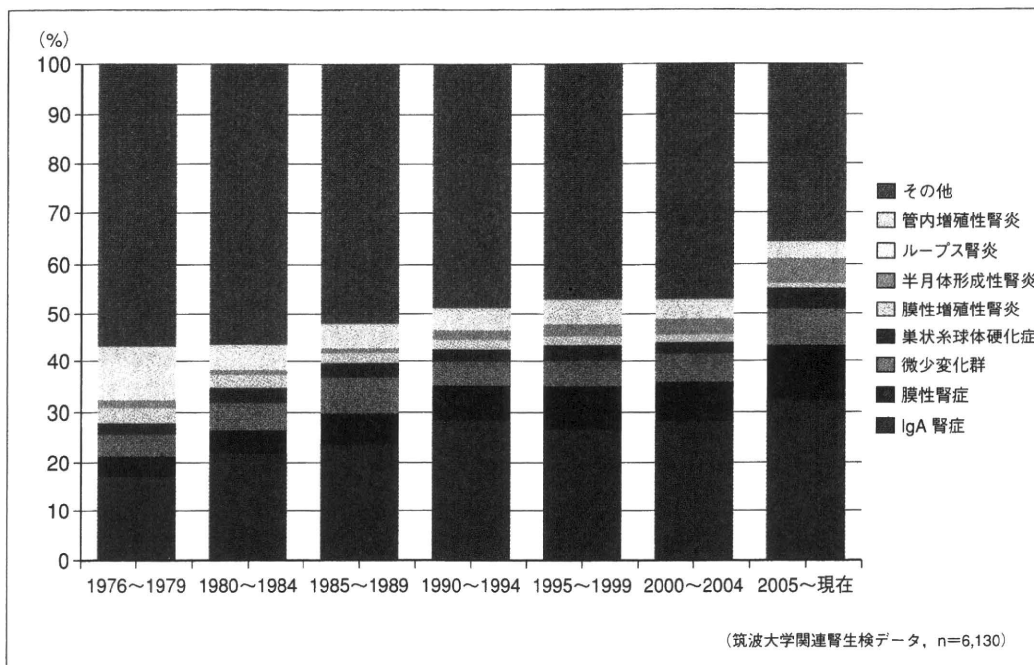
図4 外来通院患者の腎原疾患



ではステージ1は若年者主体で、患者数の多いのはステージ2, 3になる。また、糖尿病の合併頻度はステージが上がれば高くなるものの、これは腎臓内科という診療科の特殊性があり、CKDステージ1～3までの糖尿病性腎症は糖尿病の専門外来において管理される患者の頻度が高いためとも考えられる。原疾患では、全症例の約3/4に腎生検が施行され、原疾患のうち、慢性糸球体腎炎が58.1%、このうちの過半数がIgA腎症であった。糖尿病性腎症は7.4%を占めるに過ぎず、多発性嚢胞腎の患者は全体の2.6%であった(図4)。

さらに、腎生検による病理診断の年代別、病型頻度を図5に示す。厚生労働省循環器疾患基礎調査による検診での検尿異常の出現頻度などからみると、過去30年間尿タンパク出現率に減少はみられず<sup>5-7)</sup>、一般人口の年齢構成の変化はあり、年代ごとの糸球体腎炎の発症そのものは減少していないと考えられる。糸球体腎炎の早期発見体制の確立、治療の進歩により、末期腎不全まで進展する患者数が減少した事実<sup>8)</sup>が、透析導入患者に占める慢性糸球体腎炎患者の減少につながる

図5 年代別腎生検組織診断頻度



のであろう。このような中で、腎生検組織病型については相変わらずIgA腎症が最も多く、次いで膜性腎症、微小変化群、巣状糸球体硬化症の順で、大きな変化はない。中でもIgA腎症の比率は、少子高齢化の影響で腎生検を受ける患者年齢の上昇があるにもかかわらず増加を認め、直近の腎生検例の32.1%を占める。また、中高齢者で多い膜性腎症の頻度が上昇しているが、これは中高齢での腎生検施行頻度の上昇の影響も否定できない<sup>9)</sup>。

### 3. 健診受診者のCKD原疾患

表3下段に示したごとく<sup>10)</sup>、日本腎臓学会の調査による各地の健診結果から、CKD患者のステージ別の比率は、先述のごとく腎臓内科外来患者の比率と大きく異なり、CKDステージ3の患者の頻度が極めて高い。このCKDステージ3の特徴としては、この中の90%以上が尿タンパク陰性であることである。タンパク尿陽性者については、顕性タンパク尿を認める糖尿病性腎症、糸球体腎炎が主体であろう。表4に尿所見が乏しいまま、腎機能の低下を来しうる疾患をまとめた。若年者では腎の発生異常、奇形、先天代謝異常による腎疾患が存在す



表4 尿所見の乏しいCKDの原疾患

先天性・奇形
腎の発生異常
先天性代謝障害
腎血流の異常(糸球体前の血行障害)
慢性心不全
両側腎動脈狭窄
腎梗塞後
高血圧性腎症・腎硬化症
加齢による腎障害(虚血性腎症)
間質性腎障害(糸球体以後の腎実質障害)
加齢による腎障害
慢性間質性腎炎
薬剤性腎障害の一部(鎮痛薬性腎症, シクロスポリン腎症)
寛解後の慢性糸球体腎炎
急性腎不全後
閉塞性尿路疾患
両側水腎症
尿路結石
尿道狭窄
神経因性膀胱
前立腺肥大

る。しかしながら圧倒的に多数を占める中高齢者では、動脈硬化性疾患特に、長期間の高血圧、全身の動脈硬化による虚血性腎症、腎硬化症が挙げられよう。また、長期間の尿路閉塞性疾患なども鑑別の必要がある。これらの疾患については、腎生検の適応となることもまれで、確定診断がつきにくい場合も多い。いずれにしろ、尿所見の乏しい腎機能障害の患者を診たときの腎原疾患の診断には、一部の可逆的障害や積極的な治療による進行防止の可能な疾患も存在することから、単に加齢による腎障害と決めつけずに、慎重に対処することが求められる。

#### おわりに

CKD患者の原疾患を中心に検討した。我が国の透析療法の現況によると、透析に至った原疾患の中で、原疾患不明の占める割合が10.64%に達し、年々この不明の割合も増加している。これは、原疾

患の3位を占める腎硬化症よりも多い。透析導入後の予後も原疾患により大きく異なることも事実であり、透析導入時点では、腎疾患治療の専門家が施行しているのが主流であろうから、CKDに至る原疾患について、可能な限り追求がなされるべきである。

## 文 献

- 1) 日本腎臓学会編: CKD 診療ガイド 2009. 東京医学社, 東京, 2009.
- 2) Yamagata K, et al: Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 71 (2): 159-166, 2007.
- 3) 日本透析医学会: 図説 我が国の慢性透析療法の実況 2008年12月31日現在. 日本透析医学会統計調査委員会, 東京, 2009.
- 4) Yamagata K, et al: Age distribution and yearly changes in the incidence of end-stage renal disease in Japan. *Am J Kidney Dis* 43: 433-443, 2004.
- 5) 厚生省公衆衛生局編: 昭和55年循環器疾患基礎調査報告. 1983.
- 6) 厚生省公衆衛生局編: 平成2年循環器疾患基礎調査報告. 1993.
- 7) 厚労省公衆衛生局: 平成12年循環器疾患基礎調査報告. 2003.
- 8) Koyama A, et al: A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: etiology, prognosis and treatment diversity. *Clin Exp Nephrol* 13 (6): 633-650, 2009.
- 9) 山縣邦弘, 他: 一次性ネフローゼ症候群の病態・診断・治療 3. 膜性腎症. *日内会誌* 98: 1023-1029, 2009.
- 10) Imai E, et al: Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the Japanese general population predicted by the MDRD equation modified by a Japanese coefficient. *Clin Exp Nephrol* 11 (2): 156-163, 2007.

---

## Etiology and Primary Kidney Disease of CKD

Kunihiro Yamagata

Department of Nephrology, Graduate School of Comprehensive  
Human Sciences, University of Tsukuba

## 病態と治療 6

# CKD 悪化予防の戦略研究：FROM-J

甲斐平康 齋藤知栄 山縣邦弘

かい ひらやす, さいとう ちえ, やまがた く にひろ：筑波大学大学院人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 腎臓病態医学分野

### ● はじめに

慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) は肥満や喫煙, 高血圧, 糖尿病や脂質異常症と密接な関連があり, 生活習慣の是正を行うことで CKD の発症および進展防止につながる可能性が十分にある。また, CKD の診療を確実に行うためには, かかりつけ医/非腎臓専門医の CKD 患者の診療を支援する体制作り, すなわち CKD 診療ネットワークを全国レベルで展開する必要がある。

厚生労働省は, 2007 年度からの戦略研究のテーマとして腎臓病を採択し, 腎臓病の重症化防止のための方策として, かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の連携を促進することを提唱した。かかりつけ医/非腎臓専門医における CKD の早期発見と, 血圧・血糖管理や生活および食生活習慣の改善, 腎臓専門医との連携を密接にすることで, CKD の進展防止を図ることを目的のひとつとしている。本稿では, 「腎疾患重症化予防のための戦略研究 (Frontier of Renal Outcome Modification in Japan : FROM-J)」の概要と意義について述べる。

### ● 戦略研究の概要

戦略研究とは, わが国を支える多くの国民の健康を維持, 増進させるために, 優先順位の高い慢性疾患・健康障害を標的として, その予防, 治療介入および診療の質改善介入など, 国民の健康を守る政策に関連するエビデンスを生み出

すために実施される, 大型の臨床介入研究である<sup>1)</sup>。これまでに 2005 年度の「糖尿病予防のための戦略研究」, 「うつ病関連の自殺予防戦略研究」に始まり, 2006 年度の「がん対策のための戦略研究」, 「エイズ予防のための戦略研究」に続き, 2007 年度に「腎疾患重症化予防のための戦略研究」, 「感覚器障害戦略研究」がテーマとして取り上げられてきた。

戦略研究は, 厚生労働省があらかじめ国民のニーズに基づいて策定した, 行政の方針に従って具体的な政策目標を定め, 成果 (アウトカム) 指標と研究計画の骨子を定め, その研究成果を政策として全国に均てん化することを前提に実施される。従来の厚生労働科学研究の一般公募研究と異なる点は, 研究課題, 成果目標, 研究計画の骨子が事前に設定されており, 実現可能性についての絶対評価を視点においていることである。課題数は数課題にて大型の研究費が組まれ, 実施主体は団体へ委託し, 研究期間は 5 年と定められている。また, 研究の実施を支援するインフラストラクチャーの整備に重点を置いている点も, 戦略研究の特色のひとつである。戦略研究にて得られる研究成果は, 質の高いエビデンスとして診療現場にフィードバックされ, 臨床医の行動変容につながることで, 患者や国民の健康改善に寄与し, ひいては医療政策や制度にインパクトを与えることが期待される。

## ● 研究課題と対象患者

今回、「腎疾患重症化予防のための戦略研究」の研究計画の骨子の作成にあたり、厚生労働省より委託を受けた「戦略的アウトカム研究策定に関する研究」班により、わが国の腎臓病の重要課題とその対策について検討され、腎臓病患者の管理に携わるかかりつけ医と腎臓専門医との連携を推進することが重要であるとの認識に至った<sup>2)</sup>。研究の課題名は「かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防のための診療システムの有用性を検討する研究」と定められ、成果目標は「慢性腎臓病診療指針の遵守率、達成目標の達成度を上げることにより、5年後の透析導入患者を5年後に予測される導入数の15%減少した値とする」と定められた。この研究課題と成果目標をもとに、FROM-Jにおける主要評価項目と副次評価項目が設定された(表1)。

FROM-Jの対象となるCKD患者の条件は、①年齢が40歳以上75歳未満、②CKDステージ1, 2および4, 5の患者、③CKDステージ3の場合は、尿蛋白を有し、糖尿病あるいは高血圧を有していること、と設定した。CKDステージ3の登録条件の理由は、CKD患者がさらに腎機能を悪化させる因子が尿蛋白陽性であることや、2007年に日本腎臓学会より発行された「CKD診療ガイド」に示された腎機能の悪化抑制が、すなわち厳格な血圧・血糖管理、レニン-アンジオテンシン系(RAS)阻害薬の投与であること、が根拠である<sup>3-5)</sup>。目標症例数の設定にあたり、成果目標が5年後の新規透析導入数を予測数より15%減少させることであることから、介入によりGFRの悪化速度を15%改善させるために必要な症例数の設定を、日本腎臓学会CKD対策委員会疫学ワーキンググループのデータ<sup>6)</sup>および、糖尿病性腎症のGFR低下速度のデータ<sup>7)</sup>より算出したところ、10%の脱落を加味し、全体で2264例の登録数が必要であることがわかった。公募による15の基幹施設(幹事施設)にご協力をいただきながら、49地区医師会の選定と腎臓専門医の選定を行い、491人のかかりつけ医、2417人の参加者が最終

表1 FROM-J評価項目

### 【主要評価項目】

1. 受診継続率
2. かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の連携達成
3. CKDのステージ進行率

### 【副次評価項目】

1. CKD診療目標の実施率
2. 血圧の管理目標達成率
3. 尿蛋白50%減少達成率
4. 血清クレアチニン値の2倍化到達数, eGFR 50%低下到達数
5. 新規透析導入患者数の年次推移
6. 心血管系イベントの発生率

的に登録され、介入A群(通常診療連携群)1211人、B群(診療連携支援群)1206人に対して2008年10月20日よりそれぞれの介入を開始、2012年3月まで継続する予定である。本研究参加者の年齢層、CKDステージを示す(図1)。登録時の年齢分布、CKDステージに関しては両群に大きな差はみられなかったが、65歳以上の参加者が多く、またCKDステージ3の割合が最も高かった。

## ● FROM-Jの特徴

本研究の特色は、介入A群と介入B群の2群に割り付けるクラスター・ランダム化比較試験を実施する点にある。介入A群に割り付けられた医師会に属するかかりつけ医は、CKD診療ガイドに従って参加者を診療する。介入B群に割り付けられた医師会に属するかかりつけ医は、CKD診療ガイドに従って参加者を診療する際に、診療目標達成支援ITシステム、受診促進支援センター、生活・食事指導の支援を受ける診療が行われる。すなわち、医師のみで行う通常の診療と、コメディカルなどのサポートを加えた強力な教育介入(educational intervention)の効果を比較するものである(図2)。

このような医療システム介入をクラスター・ランダム化比較試験で行う臨床試験を、CKD患者群に行う研究はこれまでに世界的にも類をみない。介入B群(診療連携支援)においては、受診継続率や連携達成率が增加すること、管理

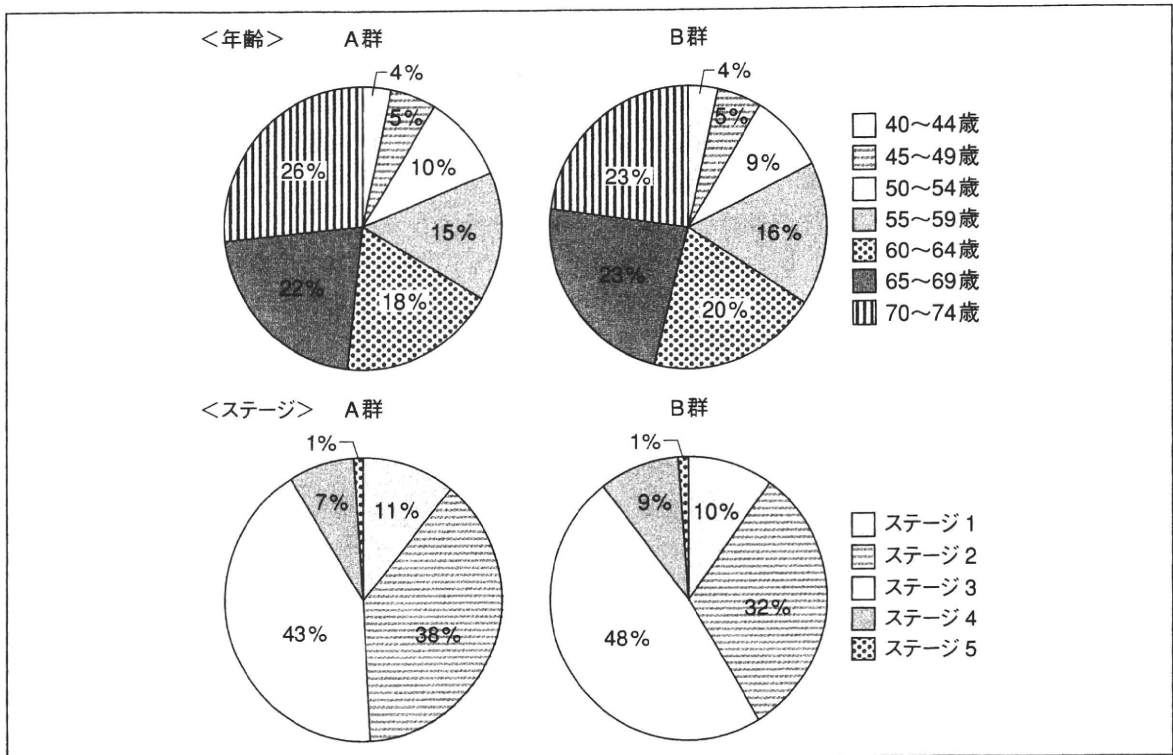


図 1 参加者年齢, および CKD ステージの割合

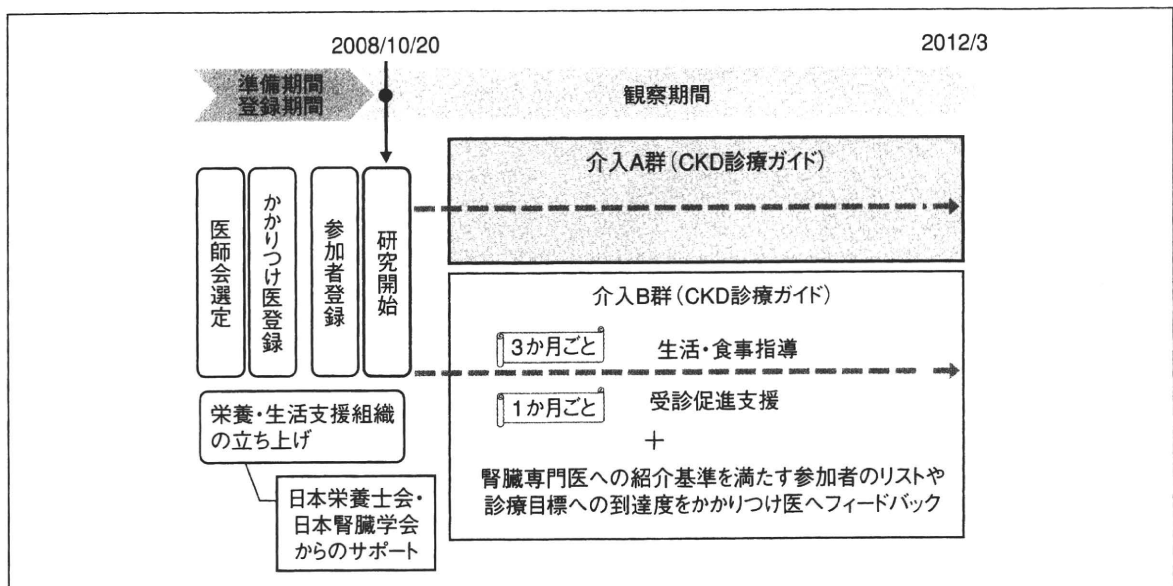


図 2 FROM-J 介入方法

栄養士からの詳細な指導により, 介入 A 群に比べ CKD のステージ進行率が 15% 程度低下することが期待されている。その結果, 本戦略研究の成果目標である 5 年後の透析導入患者を, 5

年後に予測される導入患者数の 15% 減少した値とすることが可能となるのではないかと推察している。また, わが国の CKD 推定患者数が 1000 万人以上であるのに対し, 腎臓専門医がわ

ずか 3000 人であることから、CKD 診療の有効な連携方法の確立は政策的医療実施の基盤となると考えられる。本研究で、戦略研究の遂行を可能にするために必要な運営体制や研究インフラが整備され、これまで課題であった臨床研究の基盤整備に大きく寄与すると期待される。さらには、この研究を実施することによって CKD 重症化予防について認識がいつそう高まり、かかりつけ医と腎臓専門医の連携がより強化される。これまでよりさらに積極的な CKD の重症化予防が行われることにより、心血管疾患、維持透析患者の減少につながることを期待される。

### ● かかりつけ医における生活・食事指導の意義

介入 B 群においてかかりつけ医のもとへ管理栄養士が出向いて参加者へ個別指導を行う「生活・食事指導」は、この研究の成果に大きく関わってくる。FROM-J の参加者の大部分は、腎障害はあっても腎機能は正常、あるいは腎機能低下が軽度の症例である。こうした対象へ腎機能低下の進展防止を早期に行うためには、脱落することなく継続して取り組める指導方法の確立が必要である。

今回の介入 B 群では食事指導のみに限らず、生活習慣改善も取り入れた「生活・食事指導」を 3 か月ごとに継続して行うこととした。この指導を実際に担うのは、各地域の栄養ケアステーションに所属する管理栄養士である。CKD の診療に際しては医師だけでなくコメディカルと協働した診療体制を組むことにより、さまざまな観点から CKD をとらえて対処することができ、より個々の症例に即した診療を提供することが可能となる。

そこで、従来食事指導を行っていた管理栄養士に、食事内容の指導のみならず、CKD の解説から治療の意義についての説明、検査データの説明、禁煙や肥満の是正にわたる生活習慣改善を含む指導を、個々の症例に合わせて行う役割を担っていただくこととした。原則として指導は、かかりつけ医の医療機関内で行われる。これは参加者である CKD 患者が無理なく継続でき

るように便宜を図るとともに、かかりつけ医および管理栄養士がお互いの顔が見えることによって、より情報の共有および交換を深める目的もある。FROM-J では、主として現在病院に勤務している管理栄養士が、かかりつけ医のもとへ出向くかたちで参加する。指導時間は 1 回 30 分で、3 か月ごとに継続して行われる。指導項目に偏りが出ないように全体のバランスを考慮しながら、参加者も指導する側も負担を軽減しつつ、長期継続できる最良の指導方法を模索していく。

### ● おわりに

腎臓病重症化予防のための、生活・食事指導や診療システムの有用性を検証する大規模研究は、世界でも類をみない。FROM-J により、腎臓病の進行を予防し、成果目標である 5 年後に予想される透析導入患者数の 15% 減少につながる施策を生み出すこと、そのための手段としての診療連携や診療支援のシステムを構築することで、今後の CKD 患者の予後が改善されることが期待される。

### 文献

- 1) 戦略的アウトカム研究策定に関する研究班. 戦略研究ガイドブック. 平成 18 年 3 月版. 2006.
- 2) 吉田弘明, 菱田明. 戦略的アウトカムに関する研究. 腎臓病重症化予防のための戦略研究の提案. 戦略的アウトカム研究策定に関する研究 平成 18 年度 総括・分担研究報告書. 2007.
- 3) 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド. 東京医学社; 2007.
- 4) Halbesma N, Kuiken DS, Brantsma AH, et al. Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (9): 2582-90.
- 5) Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 2007; 71 (2): 159-66.
- 6) Imai E, Horio M, Yamagata K, et al. Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res* 2008; 31 (3): 433-41.
- 7) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. (Collaborative Study Group). Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345 (12): 851-60.

## 糸球体濾過値と尿中アルブミン による末期腎不全の予測

ながい けい やまがたくにひろ  
永井 憲\*1・山縣邦弘\*2

### はじめに

透析や移植を必要とする末期慢性腎不全(end-stage kidney disease, ESKD)患者数は世界中で顕著に増加しており、1990～2010年の20年間でわが国の透析患者数は10.3万人から30万人、世界では43万人から210万人と、実に5倍に増えると予想されている。ESKD患者では心血管病の合併が多いことが古くから事実として知られていたが、糸球体濾過値(glomerular filtration rate, GFR)の軽度低下や尿蛋白を認める、いわゆる慢性腎臓病(chronic kidney disease, CKD)が心血管イベントのリスクでもある事実が広く知れわたってきた。本稿では、ESKDの予測因子としてGFRと尿蛋白あるいは尿中アルブミンの重要性について概説する。

### ■ ESKD 予測因子としての GFR の意義

GFRとは、時間当たりの腎糸球体で濾過される血液量を意味し、通常は体表面積で標準化され、ml/分/1.73m<sup>2</sup>の単位で表される。わが国でGFRを正確に測定するにはイヌリンによるクリアランス試験を行うことがゴールドスタンダードである。しかし、この方法はやや煩雑であり、簡易法<sup>1)</sup>や、外来などの通常の診療場においては、血清クレアチニン、年齢、性別により、GFRを推算する式として以下のものが用いられている<sup>2)</sup>。この式を用いて算出されたものを

“推算GFR(estimated GFR, eGFR)”と呼ぶ。

$$eGFR = 194 \times \text{Cre}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} (\text{女性} \times 0.739)$$

本式を用いる場合には、血清クレアチニンの測定は酵素法であること

GFRは糸球体濾過そのものを評価しており、CKDのステージ5、すなわちGFR 15 ml/分/1.73 m<sup>2</sup>未満は、ESKDの直前と評価される。したがって、ESKDの予測因子としてGFRをみた場合には、異なる時期におけるGFRからその単位時間当たりの悪化スピードをみることにより、ESKDの予測が可能となる。従来から加齢により腎機能が悪化することは知られてきた。日本人の加齢による腎機能悪化は全年齢平均で0.36 ml/分/1.73 m<sup>2</sup>であり、欧米人よりも緩徐であることが明らかとなった<sup>3)</sup>。しかしながら、ひとたびGFRが低下すれば、貧血、高血圧、蛋白尿、電解質代謝異常の頻度が増加し、GFRの悪化スピードが加速する。実際、eGFRの悪化スピードが初期のGFRに影響されることは、国内40～79歳の29万人規模の健診10年間の前向き追跡調査の結果、初期GFRの階層別にGFR低下率を検討して示されており、年齢を問わずGFR 60～69 ml/分/1.73 m<sup>2</sup>を下回るとき悪化する。さらに、高齢者においては高血圧、糖尿病、肥満、脂質代謝異常による動脈硬化性の危険因子を合併することもGFR低下を加速する(図1)。

またGFR 60 ml/分/1.73 m<sup>2</sup>以上の健常人において、年1回の血清クレアチニン検査を連続してフォローしたところ、GFR 60 ml/分/1.73 m<sup>2</sup>未満に至るのは、蛋白尿、血尿、高血圧、加齢、脂質異常症、糖尿病による治療、喫煙などが重要なリスク因子であることがわかった<sup>4)</sup>。

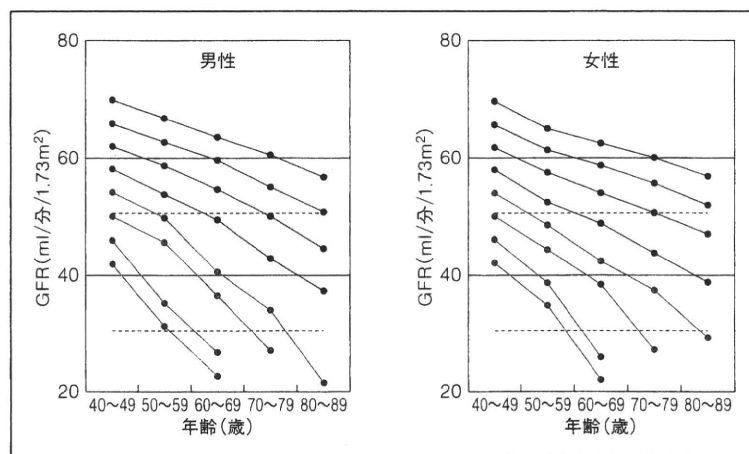


図1 日本人の加齢に伴う腎機能の低下

(文献3から改変して転載)



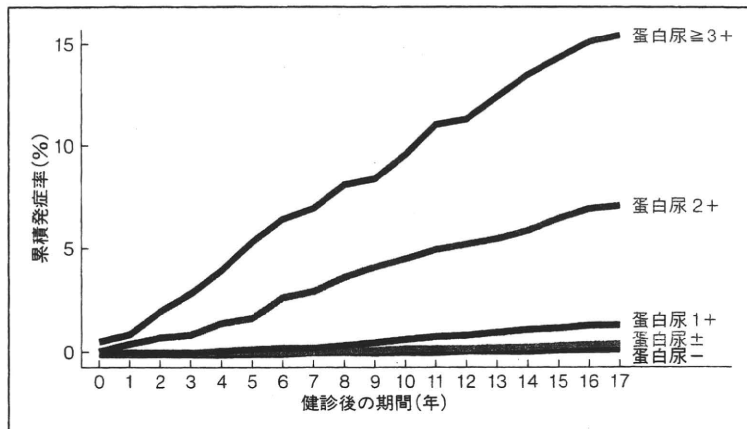


図2 健診時の蛋白尿の程度(試験紙法)別のESKD発症率(沖縄県)

(文献5から改変して転載)

### ■ ESKD 予想因子としての蛋白尿・尿中アルブミンの意義

検尿異常，特に蛋白尿の存在が腎機能の悪化スピード加速と大きな関係があり，将来のESKDへの進展を予測するために最も重要である。実際，沖縄県の検討では，蛋白尿の程度が透析導入発症率の17年間の観察期間においては尿蛋白3+以上で16%，2+で7%であり，蛋白尿が多ければ多いほどESKDに至ることが示され，試験紙法の有用性は明らかである(図2)<sup>5)</sup>。

これらのわが国の検討では尿蛋白の評価は基本的に試験紙法の定性検査で評価されてきた。尿試験紙法は主に尿中のアルブミンと反応し，尿細管障害や多発性骨髄腫などのグロブリン尿では陰性となるので注意が必要である。詳細な尿蛋白量の評価は蓄尿に検討すべきである。蓄尿が不可能な場合には尿中クレアチニン濃度(mg/dl)を尿蛋白濃度(mg/dl)で除して，1gクレアチニン(成人の1日のクレアチニン排泄量と仮定)当たりの尿蛋白量から1日の尿蛋白量を推定することが可能である。

さらに微量アルブミン尿として尿中アルブミン30~300mg/日もしくは30~300mg/1gクレアチニンを定義することが多い。微量アルブミン尿は酸化ストレスなどによる血管内皮細胞障害，心血管イベントの予測因子として重視されている。この微量アルブミン尿そのものが直接的にESKDの予測因子として捉えるよりも，糖尿病性腎症患者においては微量アルブミン尿が将来の顕性蛋白尿に進行する患者のリスク因子であることは間違いなく，蛋白尿(アルブミン尿)としてESKDへと進展する危険性は大きく上昇する。

海外の報告ではStage 3~4のCKDからESKDに

移行する予測にはアルブミン尿単独，eGFR単独，アルブミン尿とeGFRの組み合わせの順で正確であることが示され<sup>6)</sup>。この場合，eGFRの低下した，CKDステージ3以降であっても，微量アルブミン尿が有意な予後予測因子となることが示されている。わが国においても，従来の糸球体腎炎によるESKD患者は減少し，糖尿病，高血圧，動脈硬化によるESKD患者が増加してきており，顕性蛋白尿だけでなく，微量アルブミン尿の意義付けについてもさらなる検討が必要であろう。

### 文献

- 1) Horio M, Imai E, Yasuda Y, et al: Simple sampling strategy for measuring inulin renal clearance. *Clin Exp Nephrol* 13: 50-54, 2009
- 2) Matsuo S, Imai E, Horio M, et al: Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 53: 982-992, 2009
- 3) Imai E, Horio M, Yamagata K, et al: Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res* 31: 433-441, 2007
- 4) Imai E, Horio M, 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, 2008
- 5) Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, et al: Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 63: 1468-1474, 2003
- 6) Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, et al: Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol* 20: 1069-1077, 2009

\*1 筑波大学大学院人間総合科学研究科腎臓病態医学分野  
☎305-8577 茨城県つくば市天王台 1-1-1

\*2 同・教授



# 今後のCKD診療連携のあり方について

大阪大学大学院人間総合科学研究科 腎臓病医学

わが国では末期腎不全のため透析療法を受けている患者は、2009年末で29万人を超え、毎年約1万人ずつ増加している。同年のわが国の透析導入原疾患として最も多いのが糖尿病性腎症(44.5%)、次いで慢性糸球体腎炎(22.0%)、第3位が腎硬化症(10.7%)、第4位が多発性嚢胎腎(2.3%)、第5位が急速進行性腎炎(1.2%)で、この順位は過去数年間不変である。さらにその予備軍といわれるCKDステージ1~5の患者数が1,300万人以上存在する。透析導入原疾患でみる限り、慢性糸球体腎炎による透析導入患者数の減少

が顕著であるが、これは、特に小児期~若年成人での糸球体腎炎による透析導入減少があるためで、わが国の1970年代から進めてきた学校検診、職域検診などの検尿検診の効果と考えられている。しかしながら、過去30年間、日本人の年代別、性別の尿蛋白陽性率には大きな変化はなく、糸球体腎炎の発症そのものの減少を示す事実には認められない。したがって、原発性、続発性を含めた進行性糸球体疾患の早期発見、早期治療開始体制は引き続き維持する必要がある。

一方、高齢化社会の到来により、

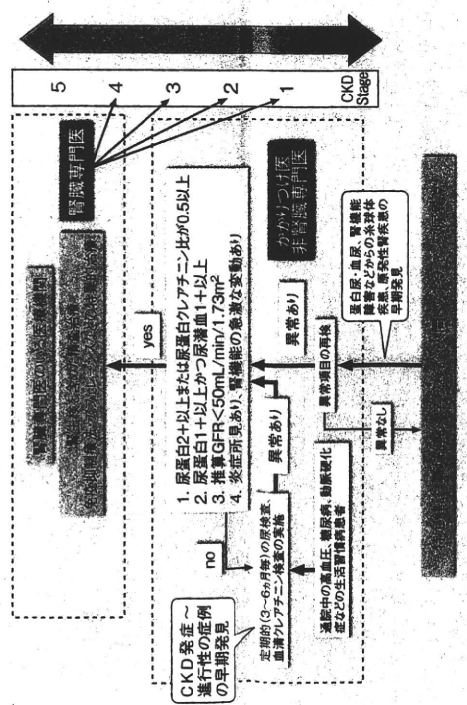


図1 CKD早期発見と早期治療開始のための病診連携体制

CKDならびに末期腎不全の原因疾患も、糖尿病・高血圧・動脈硬化症などの生活習慣病関連の疾患の占める割合が増加してきた。これらの糖尿病性腎症、腎硬化症の増加は腎疾患管理という意味で大きな変革をもたらした。すなわち、かかりつけ医、非腎臓専門医が管理の主体であった高血圧、糖尿病などの生活習慣病患者のなかから、進行的に腎機能の悪化をきたす患者群を早期に発見、治療開始へ持っていく管理加療体制が重視されるようになった。このような従来の一般住民からの検診での検尿異常者の精査と生活習慣病患者のなかの腎疾患患者という二つの視点を加味したCKD早期発見と早期治療開始のための病診連携体制(図1)の確立維持が求められる。

さらに腎疾患に対する診療も、検尿異常の発見→腎生検による病型診断→免疫抑制薬などの特異的治療から、RAS抑制薬などの降圧薬、スタチンに代表される脂質異常症改善薬などが、

腎障害の悪化に有効であることが証明され、治療の主体となってきた。またこのような薬物治療による重症化対策と同時に、患者教育・生活習慣の改善などの生活食事指導を含めた非薬物療法が改めて重視されるようになった。これは単に病診・病連携にとどまらず、行政からさらに多職種連携による生活習慣病を主とするCKDの重症化予防連携体制(図2)の確立により、多方面からの患者教育体制を構築し、効果的な行動変容をもたらす体制整備が求められている。慢性腎疾患重症化予防のための戦略研究(FROM-J)においても、管理栄養士が不在のかかりつけ医の場に管理栄養士の派遣を行うなど、介入B群(強介入群)地域でCKD管理のための栄養ケアステーションの稼働体制が整備されてきた。このような非薬物療法による行動変容を求める教育介入の効果については、その教育手法を含め、さらなる精度の向上、改善の余地が残されているところでもある。

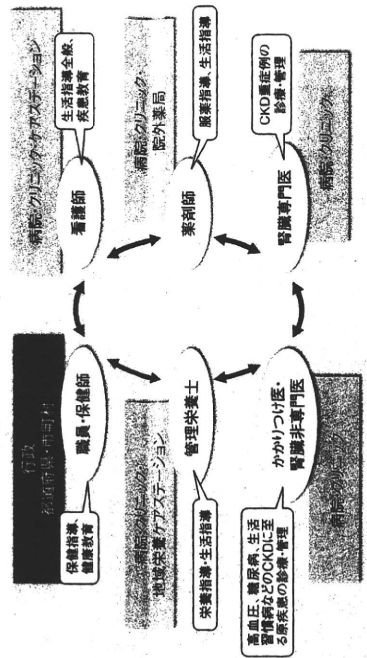


図2 多職種の医療連携による生活習慣病を主とするCKDの重症化予防連携体制

# CKD患者の治療と栄養管理

## …FROM-J 研究を中心に

筑波大学 大学院人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 腎臓病態医学分野 教授  
厚生労働省「腎疾患重症化予防のための戦略研究」(FROM-J) 研究代表者▶

山縣 邦弘 先生

KUNIHIRO YAMAGATA



### CKDの大規模臨床介入研究が進行中

臓疾患の最近の話題の一つに、CKD(Chronic Kidney Disease/慢性腎臓病)対策への取り組みがあります。

CKDは、悪化すると重大な心血管疾患を引き起こしたり、人工透析が必要になる場合も多く、CKD悪化の予防は、社会的にも急務の課題となっています。その対策の一環として今取り組んでいるのが、「腎疾患重症化予防のための戦略研究FROM-J (Frontier of Renal Outcome Modification in Japan)」です。

戦略研究とは、厚生労働省の公的研究として国の予算により実施されるもので、すでに糖尿病、悪性腫瘍、うつ病といった我が国にとって優先されるべき疾患を対象に、我が国独自のエビデンスを生み出し、医療政策に反映させるための、大型の臨床介入研究として実施されてきました。FROM-Jは、この戦略研究予算の中で、増加し続ける末期慢性腎不全による透析患者、およびCKDを原因とする心血管疾患の増加に対し、CKDの重症化を予防するための効果的な対策法を見出し、今後のCKD対策に活用するための戦略研究課題の一つとして開始されたものです。

### なぜFROM-J研究が必要なのか

我が国ではCKD対策の一環として、2007年9月に日本腎臓学会が中心となり、「CKD診療ガイド」が策定・出版され、CKDの一般的な管理目標が文書として示されました。FROM-J研究の副次評価項目の目的は、その「CKD診療ガイド」の診療目標に従い診療する意義を、しっかりとアウトカムで示すことです。すなわち、「CKD診療ガイド」の目標はエビデンスに基づくものであり、エビデンスと実践結果のギャップをいかに生じさせないか、エビデンス通りの診療が実施されれば、本当に予後改善がなされるのか、等の検証を行うべく開始された介入研究なのです。

このエビデンス実践ギャップ解消の実現のために、本研究では、かかりつけ医と腎臓専門医の協力、すなわち医療連携を促進し、自覚症状のないCKD患者が途中で受診中断することなく、また着実に診療目標を達成可能な医療システムを構築して、CKD患者の重症化予防の為の診療システムの有用性を検討し、さらに「CKD診療ガイド」の遵守率、目標の達成度の向上が、5年後の人工透析導入患者数を、現時点で予測される導入患者数の15%まで減少させることが可能であると示すことを目指して積極的に取り組んでいます。

一方、これまでに診療目標に採用された臨床的エビデンスといえば海外からの発信が主であり、日本からもこうしたエビデンスを発信する必要性が唱えられていました。そうした点も考慮し、本研究は世界でも類を見ない腎臓専門医でなくかかりつけ医が管理している腎機能障害軽度のCKD患者を対象に、腎機能悪化予防の効果をみる研究となっています。この研究の成果は、今後の

表

【研究期間】2008年4月～2012年3月

#### 【対象患者】

- 対象地域のかかりつけ医に通院中の40歳以上75歳未満
- CKDステージ1、2、4、5
- CKDステージ3では、蛋白尿を有し、かつ糖尿病または高血圧を有する患者  
※主として高血圧、糖尿病で「かかりつけ医」に受診中の尿蛋白(+)以上の40歳から74歳の患者が対象

#### 【介入方法】

- 介入A群  
「CKD診療ガイド」に則った診療を継続。  
登録患者全員に「CKD管理ノート」と血圧計を配布
- 介入B群  
「CKD診療ガイド」に則った診療を継続。登録患者全員に「CKD管理ノート」と血圧計を配布。  
さらに介入B群には、上記に加えて、(1)受診促進支援、(2)栄養生活指導、(3)診療支援ITシステムによる診療支援が行なわれる。

#### 【評価項目】

- 主要評価項目
  1. 受診継続率
  2. かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の連携達成
  3. CKDのステージ進行率
- 副次評価項目
  1. CKD診療目標の実施率
  2. 血圧の管理目標達成率
  3. 尿蛋白50%減少達成率
  4. 血清クレアチニン値の2倍化到達数、eGFR50%低下到達数
  5. 新規透析導入患者数の年次推移
  6. 心血管系イベントの発生率

CKDの診療方針を定めるための貴重な情報となり、日本のみならず、世界の腎臓病治療に役立つことが期待されます。

### 本研究の概要

本研究の概要と対象患者は表のようになっています。日本全国15都県で腎臓病の診療をリードする大学病院を拠点施設として、拠点施設近隣の49地区医師会が研究実施地域となり、491名のかかりつけ医、2,494名の参加者(患者)の登録連絡があり、2,417名が最終的に登録され(A群1,211名、B群1,206名)、2008年10月20日よりそれぞれの介入を開始しました。

### 介入方法

FROM-Jでは、「CKD診療ガイド」に準拠して診療に当たる介入A群と、介入A群の内容に加えて、受診促進支援、目標達成度の外部評価を定期的に行い、管理栄養士による生活・食事指導を受ける介入B群の2つを設定し、その効果を比較検討することとしています。介入B群に対しては、受診状況を調査し参加者に受診を促進するための支援、かかりつけ医と腎臓専門医の情報共有と診療役割分担の推進、参加者への定期的な生活・食事指導、データ説明を含む指導体系の構築を行っています(図)。

また、「CKD診療ガイド」には、CKDステージごとに生活習慣、食事内容、血圧、血糖、脂質などの診療目標や、腎臓専門医への紹介のタイミングが記載されているので、本研究では両群においてその遵守率と達成率を評価することとしています。

本研究のデザインは、クラスターランダム化という方式で行われており、対象患者の割付は地区医師会毎に決められ、かかりつけ医や患者が選ぶことはできません。

この方法により、患者の受診継続ならびに、腎臓専門医との連携に差が出るのか否か、さらにはその結果、腎機能の予後にどのような影響が出るのかを4年間かけて調査します。この結果より、どのような診療体制が腎機能の悪化を防ぐかを検討し、理想的な診療体制を構築する一助としたい考えです。

## 重要なかかりつけ医の役割

実は、この研究で重視しているのが、かかりつけ医および非腎臓専門医と腎臓専門医との連携についてで、登録していただいたのはすべて、かかりつけ医、あるいは非腎臓専門医です。CKDが、現在、糖尿病や高血圧から腎障害に陥る比率、動脈硬化を伴う患者の比率が増え、まさしく生活習慣病を原因として発症するケースが増えてきています。その診療は、腎障害が明確になった段階ではもちろん腎臓専門医が当たりますが、それ以前の早期の段階では、糖尿病や高血圧の診療として、一般のかかりつけ医が行っているのが実状です。従ってそのような腎症発症の極早期の段階でしっかり治療することが重症化予防につながるのです。CKDの早期の治療やその主体となる生活習慣の改善において、かかりつけ医の役割が重要である所以です。

なお、一定以上の腎機能の悪化があった場合には、A群、B群とも同様に「CKD診療ガイド」に則って、腎臓専門医と連携を図り、腎臓専門医と協力して加療・指導を行うことになっています。

## FROM-J研究の大きな特徴＝「生活・食事指導」介入

FROM-Jにおける介入の大きな特徴として、介入B群においてかかりつけ医のもとへ管理栄養士が出向いて個別指導を行う「生活・食事指導」があります。FROM-Jの参加者の大部分は、腎障害の存在はあっても腎機能は正常、あるいは軽度の腎機能低下症例です。こうした対象において腎機能低下の進展を早期に防止するためには、診療の継続と適切な治療実施のための指導方法を確立することが必要です。介入B群では、食事指導のみに限らず、生活習慣改善も取り入れた「生活・食事指導」を1回30分で3ヶ月ごとに継続して行うこととしました。この指導を実際に担当するのは、各地域の栄養ケアステーションから派遣された管理栄養士です。原則として、

指導は、かかりつけ医の医療機関内で行われます。これは参加者であるCKD患者が無理なく継続できる便宜を図るとともに、かかりつけ医と管理栄養士との信頼関係を構築することによって、情報の共有および交換をより深めるためです。この指導内容をFROM-Jに参加する全国の介入B群に均質に提供するためには、指導方法の標準化が不可欠です。従って、「生活・食事指導」では、指導項目の優先順位を決定するチェックリストを作成し、優先順位の高い項目から順に指導計画を立てていく、系統的指導を実施し、CKDの進展防止を目指すことをより明確にしました。チェックリストは随時見直しを図り、指導項目に偏りが出ないような全体のバランスを考慮しながら、患者と指導する側の負担を軽減しつつ、長期継続できる最良の指導方法を模索していくことになりました。

## 日本栄養士会および個々の管理栄養士の協力が不可欠

この「生活・食事指導」の介入にあたっては、研究開始前のプロトコルを検討し始めた段階で、日本栄養士会会長の中村次次先生に相談したところ、即座に栄養士会の全面的な協力をご快諾いただきました。やはり本研究においては、多くの栄養士の方々の協力が不可欠です。しかし、最も重要なことは、標準的な指導が実践できるかどうかです。個々の栄養士のスキルに基づく指導では、研究の再現性に疑問が生じかねないので、実践にあたっての標準的な栄養指導マニュアルの作成が大きな課題でした。

研究プロトコル作成後、栄養支援ワーキンググループを結成し、栄養指導マニュアルを作成し、研究に参加していただく栄養士を対象に、指導法の講習会も行いました。その後もできるだけ各地域で地域連携ミーティングあるいは栄養士ミーティング等を行っていただき、現在も栄養指導マニュアルの問題点の確認を進めている状況です。栄養指導マニュアルに関しては、研究が終了したところで詳細を開示し、さらに多くの方々のご意見をいただくつもりです。

今回の栄養士の介入について、従来の「栄養指導」ではなく、「生活・食事指導」という言葉を使っているのは、生活習慣改善の指導を重視しているためです。最近増加しているCKDの特徴を考慮し、生活習慣病対策という点を考慮してこの研究が行われているので、生活習慣改善のための指導が重要で、そのための「生活・食事指導」をお願いしているつもりです。その点をご理解いただける栄養士の方々にご協力をお願いしています。すなわち、今回、栄養士に求められているのは、生活習慣病対策としての行動変容実現を促す指導スキルなのです。そのような技術を自分たちで磨いていくことも求められているので、非常に難しい役割であると思います。しかし、管理栄養士の方々にその重要性を理解し、実践していただけるようになれば、また栄養士業務の世界も変わってくると思います。

## 今後の課題

現在、FROM-J研究のデータは半年毎に集積を行っていますが、今後どういう形でまとめ上げ、さらに本研究をどう継続していくかが課題です。前述のようにFROM-J研究は腎臓専門医が診療する前の、かかりつけ医が主として診療にあたる時期の軽症のCKD患者を対象とした研究です。従って、短期間では透析導入や心臓血管病発症といった明確な答えは出ない可能性が高いため、なるべく、5年・10年という単位でのフォローアップおよび経過観察が必要です。しかし、現実には予算は限られており、今後の継続的な取り組みについては現在検討しているところです。

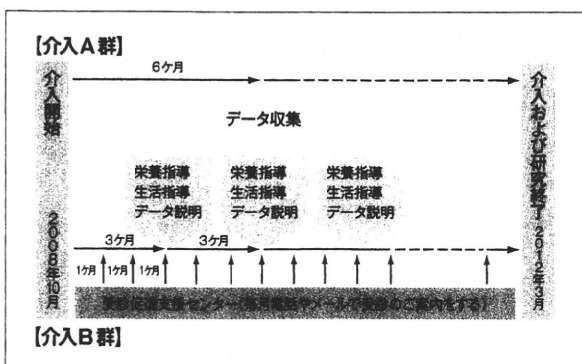


図 FROM-Jホームページ (<http://fromj.jp/>) より引用改変

特集 | 高齢者の慢性腎臓病(CKD)

各論

# 4. 高齢者 CKD で注意すべき 二次性腎疾患

齋藤 知栄 臼井 丈一 山縣 邦弘

KEY WORD

- 骨髄腫
- アミロイド腎
- ANCA 関連血管炎
- 急速進行性糸球体腎炎
- 悪性腫瘍に伴う腎疾患
- 急性間質性腎炎
- 痛風腎

SUMMARY

■高齢者 CKD で注意すべき二次性腎疾患として、骨髄腫、アミロイド腎、ANCA 関連血管炎による急速進行性糸球体腎炎、悪性腫瘍に伴う腎疾患、急性間質性腎炎、痛風腎について述べる。特に骨髄腫に伴う腎疾患や急速進行性糸球体腎炎、急性間質性腎炎などは、急速に腎機能が悪化し末期腎不全に至ることもあるため、高齢者 CKD の診療に当たり、常にこれらの疾患を鑑別におき、早期発見に努めることが大切である。

## はじめに

現代の高齢化社会が進むにつれて高齢者 CKD の数も増加しており、その原因として、高血圧、糖尿病、蛋白尿、脂質異常、肥満などのほかに、高齢者特有の病態が存在する場合もある。

高齢者においては既に加齢に伴い腎予備能が低下しており、そこへ CKD を来す腎合併症を来した場合、若年者に比べ高度の腎不全に至るケースが稀ではない。2009 年末のわが国の慢性透析療法の導入原疾患を導入時の平均年齢からみると<sup>1)</sup>、腎硬化症(73.98±11.36 歳)は導入時年齢が最も高く、全体の 10.7% を占めている。また頻度は少ないものの骨髄腫(71.20±10.26 歳)、腎・尿路腫瘍(70.79±12.64 歳)、急速進行性糸球体腎炎(70.42±12.95 歳)が高齢者に多い導入原疾患であり、これらは腎機能が急激に悪化し末期腎不全へ至ることから、腎症の早期診断がより必要となってくる。

本稿では、高齢者 CKD で注意すべき二次性

腎疾患として、骨髄腫、アミロイド腎、ANCA 関連血管炎による急速進行性糸球体腎炎、悪性腫瘍に伴う腎疾患、急性間質性腎炎、痛風腎について述べる。

## 骨髄腫

多発性骨髄腫は、形質細胞の腫瘍性増殖と、そこから産生される単クローン性免疫グロブリン(M蛋白)やサイトカインの発生、破骨前駆細胞の活性化などにより、貧血、骨病変、腎障害、免疫異常など多彩な症状を呈する疾患である。発症年齢は 40 歳以降がほとんどで、男性の方が女性より多く、日本では 65 歳では罹患率は人口 10 万人当たり 5~10 人である。

骨髄腫による腎病変は多彩であり、糸球体病変としては単クローン製免疫グロブリンの沈着や原発性アミロイドーシスによるもの、尿細管病変には cast nephropathy と呼ばれる骨髄腫腎や、遠位尿細管障害、近位尿細管障害と後天性 Fanconi 症候群があり、また間質病変として形

■さいとう ちえ, うすい じょういち, やまがた くにひろ(筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻腎臓病態医学分野)



質細胞腫の直接浸潤や間質性腎炎を呈する。この中で最も頻度が高いのが、いわゆる骨髄腫腎とされる cast nephropathy である。

### 1. 骨髄腫腎 (cast nephropathy)

骨髄腫腎は、血液中に単クローン性免疫グロブリン軽鎖が大量に産生されることにより、免疫グロブリン軽鎖の再吸収部位である近位尿細管で再吸収しきれず尿中へ大量に漏出し、ヘンレ上行脚より分泌される Tamm-Horsfall ムコ蛋白と結合して円柱を形成し尿細管の閉塞を来すことと、軽鎖による直接の尿細管障害により腎障害を呈するとされている<sup>2)</sup>。図1に骨髄腫腎の腎病理像を呈する。

症状・所見としては、倦怠感、骨痛、病的骨折などの臨床症状と、急性および慢性など様々な進行速度の腎障害、貧血、赤血球連鎖形成、血小板減少、高Ca血症を認める。また多量のM蛋白産生により、血清総蛋白値は高いが血清アルブミン値は低い解離現象を認めることもある。尿検査においては、尿試験紙法はアルブミンを尿蛋白として検出するため、骨髄腫腎により大量に尿中へ漏出した免疫グロブリン軽鎖は、試験紙法では尿蛋白として検出されない。この蛋白を Bence-Jones 蛋白といい、スルホサリチル酸法では検出される。また免疫電気泳動を行うと、尿中・血液中ともにM蛋白が検出される。

骨髄穿刺により有核細胞数の10%以上を形質細胞の腫瘍性増殖が証明されれば確定診断となるが、稀に骨や軟部組織に髄外形質細胞腫の存在を認める例もある。

治療としては、Melpharan と Prednisolone を併用する MP 療法のほか、Vincristine/Doxirubicine/Dexamethasone (VAD) 療法、多剤併用療法などがある。しかし、65歳を超える場合はVAD療法や自己末梢血幹細胞移植はリスクが高く、MP療法あるいは多剤併用療法が推奨される。また、サリドマイドによる治療も可能となってきた。

骨髄腫腎の腎機能増悪因子となるのは、脱水や利尿薬の投与、高カルシウム血症、造影剤投

与や消炎鎮痛薬投与であり、これらの因子の合併には注意を払う。

骨髄腫腎は、発見の動機が腎機能障害であることも多く、前述のような症状・所見を認める症例には、積極的に骨髄腫を疑い診断を進めていくことが大切である。

### 2. 軽鎖沈着症 (light chain deposit disease)

糸球体に単クローン性免疫グロブリン軽鎖が沈着する病態を軽鎖沈着症 (light chain deposit disease) と称する。本疾患は糸球体に病変を有し、アルブミンを主とした尿蛋白の漏出を認め、試験紙法でも尿蛋白は陽性となる。尿蛋白はしばしば高度となり、ネフローゼ症候群を呈することもある。腎臓のほかには心臓、肝臓などに軽鎖の沈着を認めることもあり、骨髄穿刺で形質細胞の増殖を認めなくとも本症を否定できず、腎病変においては腎生検による糸球体への軽鎖沈着の証明が確定診断に必須である。

軽鎖沈着症の確立した治療法はなく、多発性骨髄腫の治療に則った治療が行われる。年齢、骨髄腫の存在、腎外病変の有無が生命予後に影響する。

## アミロイド腎

アミロイドーシスとは、免疫グロブリン軽鎖やアミロイドA蛋白などの前駆蛋白が凝集して線維構造となり、全身臓器に沈着することで機能障害を来す疾患である。このアミロイドが腎臓に沈着し、腎症を呈した状態がアミロイド腎である。アミロイドーシスには全身性アミロイドーシスと限局性アミロイドーシスがあり、アミロイド腎を呈するのは全身性アミロイドーシスのうち、主としてALアミロイドーシスとAAアミロイドーシスである。

ALアミロイドーシスには、原発性アミロイドーシスと骨髄腫に伴うアミロイドーシスがあり、前者は原因不明のアミロイド沈着によるもので、後者は骨髄腫あるいはマクログロブリン血症による免疫グロブリン由来のアミロイドが沈着する病態を指す。AAアミロイドーシスは、

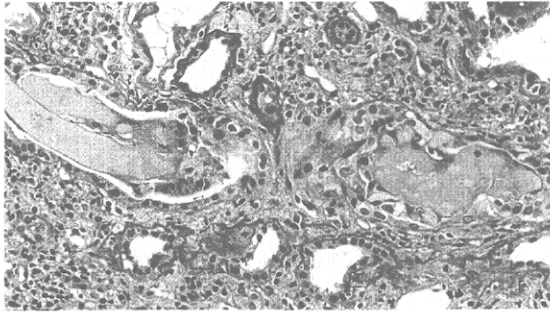


図1 骨髄腫腎の腎病理像(PAS染色 X200)  
尿細管腔が円柱により閉塞した cast nephropathy の像を認める。

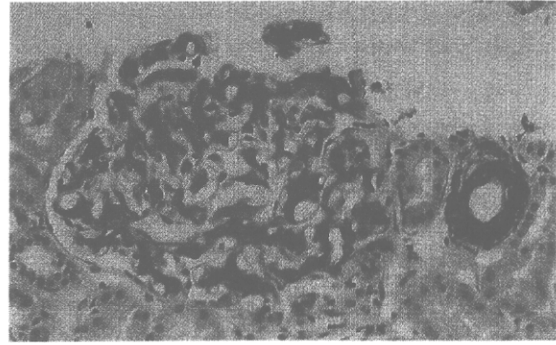


図2 ALアミロイドーシスの腎病理像(DFS染色 X200)  
糸球体メサンギウム基質および細動脈壁にアミロイド蛋白の沈着を認める。

関節リウマチなどの慢性炎症性疾患において産生される血清アミロイドA(SSA)蛋白を前駆蛋白とするアミロイドの沈着を来す。

腎症状としては蛋白尿が主で、大量の蛋白尿となりネフローゼ症候群を呈することが多く、浮腫および腎機能障害が慢性に進行する。腎サイズは腫大し、腎不全に至っても萎縮を認めない。腎外病変としては、低血圧、不整脈、心肥大、心不全、下痢、末梢神経障害および自律神経障害、巨舌、臓器腫大などがある。

アミロイド腎の確定診断は、腎生検による腎へのアミロイド沈着の証明である。図2にALアミロイドーシスの腎病理像を呈する。

治療法としては、MP療法やVAD療法など骨髄腫の治療に準じた治療が行われるが、やはり高齢者に多い疾患であり、治療選択は慎重に行う必要がある。

### ANCA 関連血管炎による急速進行性糸球体腎炎

急速進行性糸球体腎炎(rapidly progressive glomerulonephritis, 以下 RPGN)は WHO により、「急性あるいは潜在性に発症する肉眼的血尿、蛋白尿、貧血、急速に進行する腎不全症候群」と定義されているが、典型的な RPGN は病理学的に糸球体に細胞性ないし線維細胞性の半月体形成を認める半月体形成性壊死性糸球体腎炎を呈する(図3)。

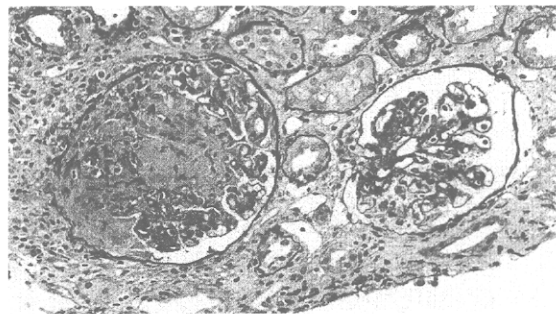


図3 ANCA 関連血管炎による RPGN の腎病理像(PAS染色 X200)  
左側の糸球体中央にフィブリノイド壊死および7~12時の方向に細胞性半月体形成を認める。周囲の炎症細胞浸潤を認める。

日本の RPGN で最も多い pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎や顕微鏡的多発血管炎では、2002年以降の発症年齢がそれぞれ  $67.28 \pm 13.12$  歳、 $68.77 \pm 12.00$  歳と高齢での発症が多く<sup>3)</sup>、いずれも抗好中球細胞質抗体の一種である MPO-ANCA が陽性となることが多い。つまり RPGN の原因として、ANCA 関連血管炎が占める割合が大きい。

ANCA 関連血管炎の初発症状は倦怠感、食欲不振、体重減少などの全身性の症候が多いことから、RPGN を発症しても気づかれにくい例も散見される。尿所見では血尿・蛋白尿を認め、急速に進行する腎機能障害、紫斑の出現、また間質性肺炎や肺胞出血などの肺病変を認める例

もある。

ANCA 関連血管炎による RPGN の治療法としては、副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬、抗血小板薬、抗凝固薬の併用療法があり、臨床重症度および70歳以上あるいは未満の年齢により適切な治療の組合せが推奨されている<sup>3)</sup>。

腎予後は治療開始時腎機能とCRPが有意な予後規定因子となり、生命予後には年齢、肺病変、治療開始時腎機能、治療開始時が有意な予後規定因子であった。早期発見・早期介入が予後に大きく影響する疾患であり、鑑別疾患としてRPGNを疑うことが重要である。

### 悪性腫瘍に伴う腎疾患

高齢者では若年者に比べ一般的に悪性腫瘍の罹患率が高くなり、悪性腫瘍に関連して生じる腎疾患の頻度も高くなってくる。

腎盂・尿管腫瘍や膀胱腫瘍は好発年齢が50~70歳で男性に多く、8割以上に血尿を認める。高齢者で血尿を認める症例では、腎盂・尿管腫瘍や膀胱腫瘍の存在を念頭に置く必要がある。腹部超音波検査や尿細胞診でスクリーニングを行い、最終的には膀胱鏡や排泄性尿路造影法、CT検査などで診断を行う。腫瘍の発生部位や大きさによっては水腎症を来し、腎機能障害の原因となることがある。

一方、悪性腫瘍からの腫瘍抗原が糸球体腎炎を惹起することも判明しており、膜性腎症によるネフローゼ症候群や膜性増殖性糸球体腎炎などが知られている。

### 急性間質性腎炎

間質性腎炎は、臨床症状および病理学的には尿細管障害を伴う病態である。急性間質性腎炎の原因の多くは、抗生物質や非ステロイド性消炎鎮痛薬をはじめとした薬剤によるものや、細菌あるいはウイルス感染によるものが多い。特に高齢者では変形性関節炎、腰痛症など慢性的な運動器疾患の合併により非ステロイド性消炎鎮痛薬の服用機会が多く、また腎予備能の低下

のため薬剤排泄に時間がかかり、薬剤による影響を受けやすい。

症状として発熱や皮疹や好酸球増多などが10~30%に認められるが、非ステロイド性消炎鎮痛薬による場合では認めないこともある。検査所見では血清クレアチニン値の上昇、尿中赤血球や白血球の増加を認め、尿蛋白は陰性か少量である。尿中好酸球の存在は本症に特異度が高い。確定診断には腎生検が必要である。治療法は原因の除去・治療が最優先であるが、それでも治癒しない場合は副腎皮質ステロイド薬の投与が必要なものもある。

### 痛風腎

高尿酸血症による腎障害には、骨髄腫や腫瘍崩壊症候群に伴う急性の腎症、慢性の腎症のほか、尿酸結石に伴う腎症がある。本項では慢性に経過する代表的な疾患である痛風腎について述べる。

痛風腎は、痛風あるいは高尿酸血症の長い罹患の上、軽度蛋白尿や腎機能障害を呈する疾患であり、罹病期間の長い高齢者にも多く認められる。尿所見では濃縮力低下を認める程度であるが、腎機能障害は長期にわたると進行性に悪化する。病理学的には腎髄質への尿酸塩結晶の沈着を認め、糸球体障害よりは髄質機能障害を呈する。腎エコーでは、腎髄質が腎皮質に比べ輝度が亢進する所見が特徴的である。

治療法としては高尿酸血症の是正が第一であるが、痛風腎では尿酸排泄促進薬は腎からの尿酸排泄量を増加させ痛風腎を増悪させる可能性があるため、尿酸生成抑制薬のアロプリノールが使用される。しかし、腎機能障害のある患者へアロプリノールを投与すると代謝産物のオキシプリノールが蓄積するため、腎機能に応じた投与量の調節が必要である。

### 文 献

- 1) (社)日本透析医学会統計調査委員会：図説わが国の慢性透析療法の現況2009年12月31日現在。2010。

- 2) Sanders PW : Pathogenesis and treatment of myeloma kidney. J Lab Clin Med 124(4) : 484-488, 1994.
- 3) Koyama A et al : A nationwide survey of rap-

idly progressive glomerulonephritis in Japan : etiology, prognosis and treatment diversity. Clin Exp Nephrol 13 : 633-650, 2009.

---

(執筆者連絡先) 斎藤知栄 〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1 筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻腎臓病態医学分野