

慢性腎臓病患者の心血管イベントリスク管理における ストロングスタチンの可能性

—自験例の提示を含めて—

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学

前島 洋平 斎藤 大輔 榎野 博史

はじめに

近年、慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)は透析患者の予備軍であるだけでなく、心血管疾患(cardiovascular disease : CVD)のハイリスクであることも明らかとなった。そこで、今や世界的に、腎不全予防のみならずCVD予防の観点からもCKDへの対策が注目されており、特に各種リスクファクターの厳格な管理が重視されている。

日本腎臓学会による「CKD診療ガイド2009」¹⁾や「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009」²⁾でも、CVDリスクの厳格な管理が求められているが、これまで腎保護の面から重視されてきた血圧・血糖などの管理以外にも、脂質管理の重要性が指摘されている。

脂質異常症治療薬であるHMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)は、国内外のさまざまなエビデンスから、高コレステロール血症患者のみならずCVDハイリスク患者におけるイベント予防に大きな役割を果たすことが明らかになっている。しかし、CKD患者において本当に腎保護的・CVD抑制的に作用するかどうかについては、いまだ明確な結論は得られていない。

一方で、われわれは日常臨床において一般に、高コレステロール血症合併CKD患者に対し、スタチン、特にストロングスタチンを投与することが多いが、その結果、脂質プロファイルの改善と同時に腎機能の改善や蛋白尿の減少が認められることもよく経験する。ストロングスタチンには直接的なLDLコレステロール(LDL-C)低下以外に、抗炎症や抗酸化等のpleiotropic effectを介して臓器保護的に働くというデータもあり、腎臓についてもそのような作用が働いている可能性も考えられる。

そこで今回、今後の本領域の臨床研究をめざし、まずは国内外の関連研究に、自らの経験した症例での検討もまじえ、CKD患者における脂質管理とストロングスタチンの可能性を整理・考察してみた。

I 共通するCKDとCVDのリスクファクター

CKDとは、糸球体濾過量(GFR)が60mL/分/1.73m²未満に低下している、蛋白尿の存在などの腎障害が示唆される所見がある、のいずれかまたは両方が3ヵ月以上持続した状態をいう。これは、2002年に米国腎臓財団(NKF)が、CKDの定義、診断基準、病期分類をKidney

Effect of Strong Statins on Cardiovascular Risk Management in Patients with Chronic Kidney Disease

Yohei Maeshima : Department of Medicine and Clinical Science, Okayama University Graduate School of Medicine Dentistry and Pharmaceutical Sciences, *et al.*

Key words : CKD, CVD, スタチン, 脂質異常症

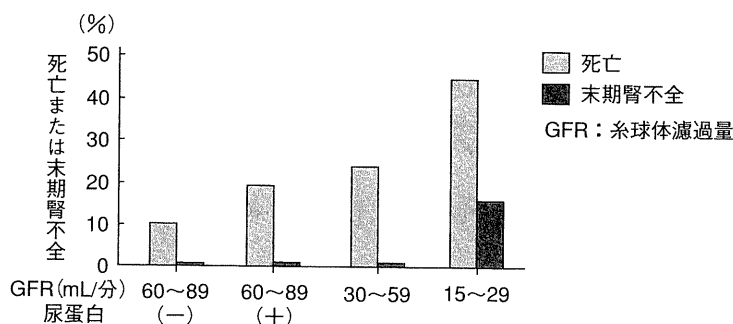


図1 腎機能別にみた死亡率と末期腎不全(移植を含む)発症率(米国の成績)
文献4より引用, 改変

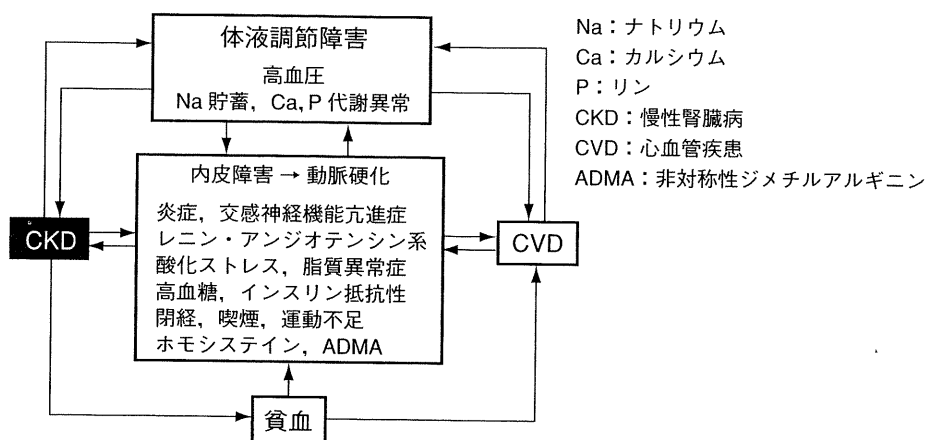


図2 心腎連関
体液調節障害, 内皮障害による動脈硬化, 貧血が悪循環をきたす。
文献1より引用

Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) 診療ガイドライン“Chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification”³⁾として提唱して以来, 急速に世界的に受け入れられてきた概念である。その背景には, CKDが透析を要する慢性腎不全のハイリスクであるだけでなく, CVDのハイリスクであることが明らかになってきたことがある。実際, CKD患者では, 末期腎不全に至る以前に死亡に至る割合が多く, その主な死亡原因はCVDである(図1)⁴⁾。

日本のCKD患者数は約1330万人と推計されており, これは成人人口の12.9%に相当する。患者数の多い疾患であることから, 日本におい

てもCKD対策は慢性腎不全およびCVDの予防の両面から非常に重要なことが, 広く認識されつつある。

心臓と腎臓には密接な関連性があり(心腎連関), CKDとCVDのリスクファクターの多くは共通であることが知られている(図2)¹⁾。そこで, 介入可能な共通のリスクファクターを積極的に管理することは, CKDとCVDの両者の抑制において, 効率的かつ理にかなった戦略であるといえよう。

共通のリスクファクターの厳格な管理で特に重視されるのは, 血圧, 血糖, 脂質である。高血圧は腎障害の原因であり結果でもあること

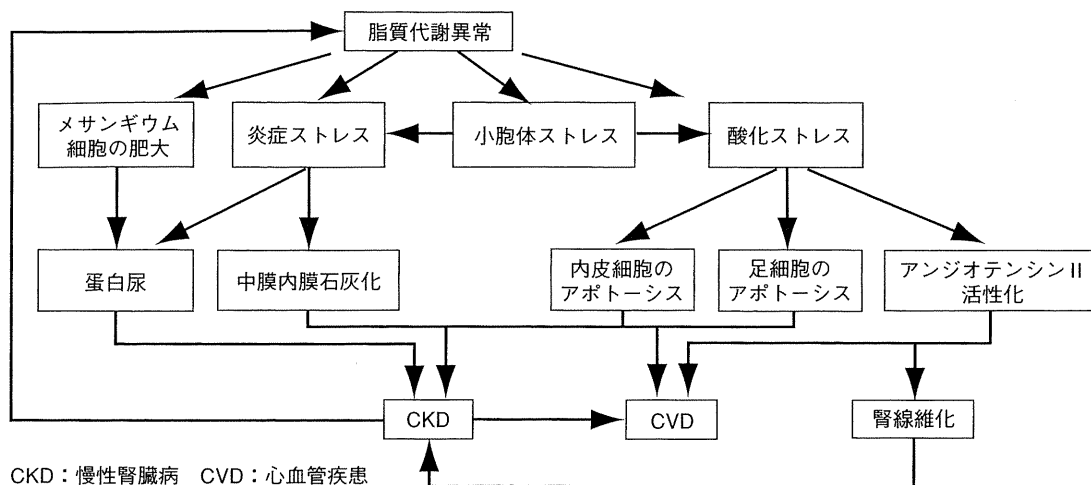


図3 脂質代謝異常症に伴う腎障害機序
文献11より引用

はよく知られており、CKDにおける厳格な降圧はCKD進展抑制とCVD発症・進展抑制に必須である。また、現在、日本における透析導入の原疾患の第一位である糖尿病性腎症の発症・進展抑制には、厳格な血糖コントロールも重要である。これらのリスクファクターに関しては、CKDの概念導入以前から、すでにその重要性が認識されてきた。さらに近年、CVDの主要なリスクファクターとして知られる脂質代謝異常がCKDの発症・進展に大きく関与することがわかってきた。

II CKD患者における脂質代謝異常

1 その病態および考えられるメカニズム

CKDでは、腎機能低下や原疾患である糖尿病やネフローゼ症候群などにより、脂質代謝異常をきたすことが多い。一般に、ネフローゼ症候群では代償的に起こるリポ蛋白合成亢進と代謝低下に引き続いてLDL-Cが増加する。この場合、HDLコレステロール(HDL-C)は正常か軽度低下、トリグリセライド(TG)は軽度上昇にとどまる。一方、ネフローゼ症候群以外のCKDでは、LDL-C上昇は軽度であり、高TG血症と低HDL-C血症を伴うことが多い。これには、TG分解の律速酵素であるリポ蛋白リパー

ゼ(LPL)活性の低下が関与すると考えられている⁵⁾。LPL活性低下は主に血管内皮障害によってもたらされ、TG代謝が障害されてTG高値・HDL-C低値となる。さらに腎不全では、肝性TGリパーゼ(HTGL)レベルが低下するため、中間比重リポ蛋白(IDL)が増加してLDLが低下し、TGが上昇する。この際、LDL濃度は低下するものの血中での滞在時間が長くなることが知られており⁶⁾、その結果、酸化などの修飾・変性を受けやすくなるために、動脈硬化惹起性が高まるといわれている。

逆に、脂質代謝異常がCKDの発症・進展のリスクとなることも、国内外のコホート研究から示されている。Physicians' Health Studyでは、健康男性において総コレステロール(TC)およびnon-HDL-Cの上昇、HDL-Cの低下が、CKD発症リスクとなっていた⁷⁾。また、Helsinki Heart Studyでは、LDL-C/HDL-C比の上昇がCKD進行のリスクであった⁸⁾。国内では、地域住民検診受診者を中心とした茨城県のコホートにおける10年間の追跡により、高コレステロール血症および高TG血症がCKDの発症・進展にかかわることが報告されている⁹⁾。

脂質代謝異常がCKDを進展させる機序については、1982年にMoorheadらが提唱した脂

表1 K/DOQI診療ガイドラインによるCKD成人における脂質異常症の管理

脂質異常症	目標値	開始	増加	選択
TG \geq 500mg/dL	TG < 500mg/dL	TLC	TLC+フィブラートまたはナイアシン	フィブラートまたはナイアシン
LDL-C 100~129mg/dL	LDL-C < 100mg/dL	TLC	TLC+低用量スタチン	胆汁酸抑制剤またはナイアシン
LDL-C \geq 130mg/dL	LDL-C < 100mg/dL	TLC+低用量スタチン	TLC+最大用量スタチン	胆汁酸抑制剤またはナイアシン
TG \geq 200mg/dLかつ non-HDL-C \geq 130mg/dL	non-HDL-C < 130mg/dL	TLC+低用量スタチン	TLC+最大用量スタチン	フィブラートまたはナイアシン

mg/dLをmmol/Lに変換するには、トリグリセライドでは0.01129をかけ、コレステロールでは0.02586をかける。TG：トリグリセライド，LDL-C：LDLコレステロール，TLC：生活習慣の改善による治療，non-HDL-C：non-HDLコレステロール
文献12より引用

質腎毒性(lipid nephrotoxicity)仮説¹⁰⁾が有名だが、その後の研究からは、メサングウム細胞障害のほか、炎症や酸化ストレス、小胞体ストレスなども関与することが示されている(図3)¹¹⁾。これらは蛋白尿、石灰化、内皮機能障害、アポトーシス、アンジオテンシンII活性化などを介して、CKDを進展させると同時にCVD発症も引き起こすと考えられる。

2 CKD診療における脂質管理

CKD患者において脂質管理を厳格に行うことの重要性は、米国NKFがCKDの定義を発表した翌年の2003年に、他のリスクファクターに先駆け「Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease」と題するK/DOQI診療ガイドライン¹²⁾を発表したことから明らかであろう。このガイドラインでは、ステージ5のLDL-C管理目標値を100mg/dL未満とし、さらにintroductionのパートでは、CKDステージ1~4は冠動脈疾患既往患者と同等のリスクであるとしたうえでNational Cholesterol Education Program Adults Treatment Panel III(NCEP ATP III)に準ずることを推奨している。

そのため、このガイドラインに従えば、CKD患者ではステージによらずLDL-C 100mg/dL未満を管理目標値とすべきということになる。さらに、空腹時TGやnon-HDL-Cの目標値についても言及している(表1)¹²⁾。

わが国では、日本腎臓学会が2009年に「CKD診療ガイド2009」¹⁾を発表しているが、脂質管理に関してはLDL-C管理目標値を120mg/dL未満としたうえで、「可能であれば100mg/dL未満」のただし書きを添えている。120mg/dL未満とした根拠として、明確なエビデンスはないとしながらも、日本動脈硬化学会「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版」¹³⁾での一次予防CVD高リスク群での脂質管理目標値がLDL-C 120mg/dL未満であることを挙げている。また、「CKDでは脂質異常症の治療により、蛋白尿の減少と腎機能低下抑制が期待される」との記載もあり、これは後述するスタチン治療のデータに基づいている。

「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009」²⁾にも、「管理目標としてLDL-C 120mg/dL以下(可能であれば100mg/dL以下)を推奨

し、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」と同様の記載がある。また、「スタチンを用いた脂質管理により、CKD進行抑制およびCVD発症予防が期待される」とのステートメントも示されている。

なお、先述の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版」は現在、2012年の改訂に向けた準備が進んでおり、現在のところ患者のリスクカテゴリーを評価する主要冠危険因子に含まれていないCKDについても追加が検討される予定であるという。

Ⅲ CKD患者におけるストロングスタチンの可能性

1 CKDに対するスタチンの有用性

—サブ解析とメタ解析の結果

「CKD診療ガイド2009」および「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009」でも言及しているように、CKDに対するスタチンの有用性は明らかであり、これは主に大規模臨床試験のサブ解析や前向き試験のメタ解析などにより示されてきた。

West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS), Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID), Cholesterol and Recurrent Events (CARE)の三つのランダム化比較試験(RCT)のメタ解析からは、プラバスタチンはプラセボに比して、CKDステージ3の患者の腎機能障害の進行を有意に抑制した¹⁴⁾。日本でも、Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) Studyのサブ解析において、中等度のCKD患者ではプラバスタチンは食事療法のみと比べて推算糸球体濾過量(eGFR)を増加させることが報告されている¹⁵⁾。さらに、ピタバスタチンの国内使用成績調査のデータからその有効性と安全性を評価したLIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Studyのサブ解析でも、eGFR 60mL/分/1.73m²未満の患者では、治療前に比して104週後のeGFRは有意に改善(+5.4 mL/分/1.73m²)する

ことが示された¹⁶⁾。

一方、CVD発症についても、WOSCOPS, LIPID, CAREのサブ解析から、プラバスタチンがプラセボに比して23~28%低下させたことが示されている^{17~19)}。また、Treating to New Targets (TNT) Studyのサブ解析でも、CKD患者ではアトルバスタチン投与による積極的な脂質低下療法によりCVD発症が有意に抑制されることが報告された²⁰⁾。この他、早期のCKD患者のCVDリスクを検討したものに、Heart Protection Study (HPS) (シンバスタチン)²¹⁾、Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) (アトルバスタチン)²²⁾のサブ解析などがあり、いずれも約30%程度の有意なリスク低下が得られている。さらに、Justification for the Use of Statins in Prevention - an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trialでもサブ解析として、eGFR 60mL/分/1.73m²未満のCKD患者3267名での検討が行われており、CKD患者では腎機能正常患者(14528名)に比較し、心血管イベント発生率が54%高まること($p = 0.0002$)が示された。そして、ロスバスタチンはこのCKD患者の一次エンドポイント(心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症による入院、血行再建術、心血管死の複合)をプラセボに比して有意に45%低下させ($p = 0.002$)、総死亡リスクも有意に44%低下させた²³⁾。なお、一次エンドポイントは、腎機能正常患者においてもロスバスタチン投与により有意に43%低下している($p < 0.001$)。

一方、小規模ながら信頼性の高い15の臨床試験・計1384名をメタ解析した結果では、ベスラインのアルブミン尿が300mg/日以上患者では、スタチンにより有意なアルブミン尿の減少が得られている²⁴⁾。試験デザインと患者の特性などによって抽出された27の臨床試験・計39704名のメタ解析では、スタチン投与により1年間のGFR低下は有意に抑制され、アルブミン尿の有意な減少が認められた²⁵⁾。2009年に報告されたコクランレビューでは、透析を

要しないCKD患者を対象としてスタチンとプラセボを比較した26試験・25017名での検討により、スタチンはTCとLDL-Cを有意に低下させ、総死亡および心血管死を有意に減少した²⁶⁾。24時間の蛋白尿も有意に低下させたが、クレアチニン・クリアランスの改善は有意ではなかった。一方、横紋筋融解症や肝酵素の上昇、副作用による中止は、スタチン群とプラセボ群で同等であり、CKD患者におけるスタチンの安全性は確認されている。透析患者については、14試験・2086名での検討で心血管イベントの抑制は認められたものの、総死亡や心血管死については有意な低下は認められていない²⁷⁾。ただし、横紋筋融解症や肝酵素の上昇はプラセボ群と同等であり、透析患者でも安全に服用できることが示唆されている。

2 CKDに対するスタチンの有用性

—前向き臨床試験

これまで述べてきたCKDに対するスタチンの有用性は、いずれもサブ解析や小規模な臨床試験のメタ解析から得られたものであり、スタチンが真にCKD患者の予後を改善するかについては、それらをエンドポイントとした前向きRCTが必要となる。そこで、実施されたのがGerman Diabetes and Dialysis Study(4D)²⁸⁾とA Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Haemodialysis: an Assessment of Survival and Cardiovascular Events(AURORA)²⁹⁾であった。

4Dは、ドイツの2型糖尿病を有する透析患者1255名を対象として、アトルバスタチンのCVD抑制効果を検討したランダム化プラセボ対照試験である。有意な脂質低下作用と安全性は確認されたが、一次エンドポイント(心臓死、非致死的心筋梗塞、脳卒中の複合)については統計学的有意差が得られなかった。

透析期間平均3.5年の透析患者2776名を対象に、ロスバスタチンのCVD抑制効果を検討したAURORAでは、3.2年の追跡で脂質プロファイルの改善、安全性の確認は得られたが、やはり有意なCVD抑制は認められていない。

これらの結果からは、透析患者のように動脈硬化が高度に進展している対象では、スタチンによるCVD予後改善は難しいことが予想される。なお、スタチン単独ではないが、最近、シンバスタチンとコレステロール吸収抑制薬エゼチミブの合剤に関して、透析患者も含めたCKD患者9438名を対象にした前向き大規模臨床試験Study of Heart and Renal Protection(SHARP)の結果が公表された³⁰⁾。これによれば、4.9年の追跡により一次エンドポイントである主要な動脈硬化性イベント(心臓死、心筋梗塞、非出血性脳卒中、血行再建術の複合)は有意に17%抑制され、透析の有無で分けてみても同様の結果が得られている。しかし、末期腎不全への進行については、プラセボ群との間に有意差は認められていない。

3 CKD患者に対するロスバスタチンの有用性と自験例の提示(ロスバスタチンを48週間投与した高コレステロール血症合併CKD患者)

ロスバスタチンは、強力なLDL-C低下作用を有するストロングスタチンの一つであり、国内の使用成績調査からは、高いLDL-C低下効果とともに、腎に対する影響を含めた高い安全性が確認された。さらに、腎障害を合併した患者でも、腎障害のない一般的な高コレステロール血症患者と同等の効果と安全性が認められている³¹⁾。

CKD患者を対象にした検討も小規模ながら国内外で報告されており、有意な脂質パラメータの改善とともに、eGFR・GFRの増加や尿蛋白・尿中アルブミンの低下などが報告されている^{32~36)}。さらに海外では、先述のJUPITER trialのサブ解析からCVD抑制効果が認められている。なお、このサブ解析では12ヵ月後のeGFR中央値にはプラセボ群との間に有意差は認められていない。

そこで、われわれも、高コレステロール血症合併CKD患者について、ロスバスタチン48週間投与における脂質値の変化と腎機能への影響を評価してみた。ここでは、その経過において印象的であった1例について、さらに長期(160

表2 症例の検査所見の推移

		0週	12週	48週	160週
脂質パラメータ	TC(mg/dL)	213	182	181	177
	LDL-C(mg/dL)	144	111	106	103
	HDL-C(mg/dL)	38	43	43	51
	LDL-C/HDL-C比	3.8	2.6	2.5	2.0
	TG(mg/dL)	228	133	250	119
腎臓パラメータ	eGFR(mL/分/1.73m ²)	53.6	54.3	55.5	56.8
	尿蛋白/クレアチニン比	0.095	0.074	0.061	0.035
	BUN(mg/dL)	13.2	10.3	12.9	14.0
	血清クレアチニン(mg/dL)	0.84	0.83	0.81	0.79
	クレアチニン・クリアランス(mL/分)	47.9	-	-	-
	シスタチンC(mg/L)	0.96	1.02	0.93	-
その他	CPK(IU/L)	73	113	125	52

TC：総コレステロール，LDL-C：LDLコレステロール，HDL-C：HDLコレステロール，TG：トリグリセライド，eGFR：推算糸球体濾過量，BUN：血中尿素窒素，CPK：クレアチンホスホキナーゼ

週)のデータをまじえて紹介する。

症例：60歳，女性

主訴：軽度腎機能障害

現病歴：当院精神科に統合失調症・本態性高血圧症にて通院加療中であったが，血清クレアチニン値0.84 mg/dLと軽度腎機能障害を指摘され，2007年当科に紹介となった。高血圧症に対してはACE阻害薬とCa拮抗薬の併用にて良好にコントロールされており，現在まで薬剤・用量の変更はない。尿潜血・尿蛋白は陰性で慢性腎炎を示唆する尿沈渣所見も認めず，臨床経過等も考慮し，腎硬化症と診断した。

当科での血液検査により，脂質異常症と診断されたため，2008年4月よりロスバスタチン2.5mg/日の投与を開始した。

身体所見：身長145.5cm，体重52kg。body mass index (BMI) 24.6と軽度の肥満を認める。

検査所見の推移(表2)：脂質値の変化については，ロスバスタチン投与前，投与12週後，48週後，160週後のLDL-Cは144mg/dL，111mg/dL，106mg/dL，103mg/dLと低下し，HDL-Cは38mg/dL，43mg/dL，43mg/dL，51mg/dLと上昇し，長期にわたりLDL-C，HDL-Cが良好に管理されていた。その結果，

動脈硬化の進展指標とされるLDL-C/HDL-C比は一貫して改善傾向を示した。TGについても変動はあるもののおおむね良好な推移を示していた。

腎機能については，eGFRは53.6mL/分/1.73m²，54.3mL/分/1.73m²，55.5mL/分/1.73m²，56.8mL/分/1.73m²と経時的に増加傾向を示していた。尿蛋白/クレアチニン比も一貫して改善傾向を示しており，長期にわたり良好な推移を認めた。

なお，この患者において，ロスバスタチン投与前および投与後48週に酸化ストレスマーカーの一つである8-OHdGを測定したところ，投与前には9ng/mg・Creであった値が48週には6.6ng/mg・Creに減少していた。

4 CKDにおけるストロングスタチンの作用に関する考察

今回提示した症例は，腎硬化症を原疾患としたステージ3のCKD患者であり，ロスバスタチン長期投与下において，脂質パラメータは顕著に改善し，腎機能は加齢による通常の低下(0.36mL/分/1.73m²/年)を考慮すると，若干の改善が得られたといえるだろう。

慢性腎炎患者腎組織等において脂質沈着(泡

沫細胞)が観察されることがあるが、脂質による腎構成細胞(メサングウム細胞, 尿管上皮細胞等)の直接的障害機序が示唆されている(lipid nephrotoxicity)¹⁰⁾。われわれの症例では、ロスバスタチン48週投与によりLDL-Cが26%低下していたが、腎構成細胞への直接的作用を介し腎機能障害が改善した可能性が考えられる。

さらに、スタチンによる腎血管の内皮細胞や平滑筋細胞に対する保護効果、すなわちpleiotropic effectの関与も考えられる。その一つは酸化ストレスの抑制である。これまでにさまざまな腎疾患患者において、酸化ストレス増加によって産生された血中の酸化LDLと食事中的高蛋白・食塩摂取に関連の強い血漿中 β_2 glycoprotein Iが、ある種のリガンドを介して複合体を形成することが報告され^{37~39)}、さらに、この酸化LDL/ β_2 glycoprotein I複合体の血中濃度は、健康成人に比べCKD患者で有意に高値を示すことをわれわれは報告した⁴⁰⁾。このことは、CKD進行において酸化LDLが重要な役割を果たすことを示唆している。今回提示した症例では、酸化ストレスマーカーである8-OHdGが、ロスバスタチン投与48週には明らかに減少しており、この酸化ストレス抑制も腎に対して保護効果をもたらした可能性がある。ただし、このようなpleiotropic effectについては、それぞれのスタチンで作用や強さが異なる可能性もあり、今後の検討が期待されるテーマの一つである。

なお、先述のように、4DやAURORAといった大規模臨床試験からは、透析患者におけるスタチンの有用性は示されていないが、CKDは原疾患やそのステージによって病態が大きく異なることから、これらの結果を透析前のCKD患者に適用することはできないと思われる。今後は、各原疾患あるいは各CKDステージごとにスタチンの有用性を検討する必要があると考える。

最近、Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO)では、CKDのステージ分類

について見直しが行われ、新分類では、原疾患の記載、GFRによるステージ3の二分化、蛋白尿・アルブミン尿の分類の追加によりリスクの層別化を行うことが提唱されている⁴¹⁾。そこで、これからのCKD患者を対象とした臨床研究は、新しいCKD分類に沿ったステージごとのきめ細かな検討が求められることになる。われわれは、ストロングスタチンの腎保護作用、CKD患者での心血管イベント抑制作用の検討は、患者数の最も多いステージ3の患者を対象に行われるべきであると考えている。その際、ぜひ日本においても、いわゆるサロゲートマーカーではなく、腎および心血管イベントをエンドポイントとした臨床試験の実施が重要ではないだろうか。

ま と め

日本では、成人の8人に1人がCKDといわれており、われわれ医療従事者は日常臨床で遭遇する頻度の高い“コモンディゼーズ”であることを常に意識して診療にあたるべきである。その際には、CKDは腎不全のみならずCVDのハイリスクであることをふまえ、両者の共通のリスクファクターである高血圧や高血糖および脂質代謝異常を厳格に管理することが求められる。

スタチンは腎機能の改善または低下速度の抑制をもたらし、蛋白尿の減少も期待できることが明らかとなっており、CKDにおける脂質管理では積極的に使用することが重要と思われる。特にストロングスタチンは、当初、腎障害のある患者で腎機能に悪影響を与えるのではないかと懸念されたこともあったが、さまざまな臨床研究においてその安全性は十分に確認され、むしろ強力な脂質低下作用に加えて、先に述べたように腎臓の保護効果を期待しうることが明らかになってきている。

われわれが今回提示した症例においても、48週間のロスバスタチン投与により、脂質パラメータは改善し、腎機能も改善傾向を示した。また、酸化ストレスマーカーも48週後には減少していた。これは、ロスバスタチンが脂

質低下作用ならびに酸化ストレス低下作用を介して、腎機能の保持・改善に働く可能性を期待させるものである。

しかし、日本人においてCKD患者の予後改善を評価するRCTは行われておらず、今後、そのような臨床試験が必要と思われる。特に、ストロングスタチンを用いた積極的脂質管理が、患者数が圧倒的に多いCKDステージ3程度の患者で、末期腎不全への進行とともにCVDを抑制できるのかを明らかにすることは、今後のCKD診療のあり方に大きな貢献をもたらすことになるであろう。

文 献

- 1) 日本腎臓学会編集. CKD診療ガイド2009. 東京：東京医学社；2009.
- 2) 日本腎臓学会編集. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009. 東京：東京医学社；2009.
- 3) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 (2 Suppl 1):S1-266.
- 4) Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659-63.
- 5) Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1246-61.
- 6) Ikewaki K, Schaefer JR, Frischmann ME, Okubo K, Hosoya T, Mochizuki S, et al. Delayed in vivo catabolism of intermediate-density lipoprotein and low-density lipoprotein in hemodialysis patients as potential cause of premature atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2615-22.
- 7) Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC, Glynn RJ, Rexrode KM, Baigent C, et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2084-91.
- 8) Mänttari M, Tiula E, Alikoski T, Manninen V. Effects of hypertension and dyslipidemia on the decline in renal function. *Hypertension* 1995;26:670-5.
- 9) Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, Takahashi H, Ohba S, Shiigai T, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 2007;71:159-66.
- 10) Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M, Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet* 1982;2:1309-11.
- 11) Ruan XZ, Varghese Z, Moorhead JF. An update on the lipid nephrotoxicity hypothesis. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:713-21.
- 12) Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41 (4 Suppl 3):I-IV, S1-91.
- 13) 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版. 東京：日本動脈硬化学会；2007.
- 14) Tonelli M, Isles C, Craven T, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, et al. Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation* 2005;112:171-8.
- 15) Nakamura H, Mizuno K, Ohashi Y, Yoshida T, Hirao K, Uchida Y. Pravastatin and cardiovascular risk in moderate chronic kidney disease. *Atherosclerosis* 2009;206:512-7.
- 16) Kimura K, Shimano H, Yokote K, Urashima M, Teramoto T. Effects of pitavastatin (LIVALO tablet) on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in hypercholesterolemic patients with chronic kidney disease. Sub-analysis of the LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:601-9.
- 17) Tonelli M, Isles C, Curhan GC, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004;110:1557-63.
- 18) Tonelli M, Keech A, Shepherd J, Sacks F, Tonkin A, Packard C, et al. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3748-54.
- 19) Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, Kiberd B, Curhan G; Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003;138:98-104.
- 20) Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, Deedwania P, Breazna A, Dobson S, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1448-54.

- 21) Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- 22) Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Breevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
- 23) Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M, Glynn RJ. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention-an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1266-73.
- 24) Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 2006;145:117-24.
- 25) Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2006-16.
- 26) Navaneethan SD, Pensini F, Perkovic V, Manno C, Pellegrini F, Johnson DW, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis (Review). *Cochrane Database of Syst Rev* 2009;Issue 3: CD007784.
- 27) Navaneethan SD, Nigwekar SU, Perkovic V, Johnson DW, Craig JC, Strippoli GFM. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients (Review). *Cochrane Database of Syst Rev* 2009; Issue 3: CD004289.
- 28) Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-48.
- 29) Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-407.
- 30) SHARP homepage. <http://www.ctsu.ox.ac.uk/~sharp/>
- 31) 吉田茂. クレストール®錠使用成績調査における安全性と有効性. *Prog Med* 2007;27:1159-89.
- 32) Vidt DG, Cressman MD, Harris S, Pears JS, Hutchinson HG. Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease. *Cardiology* 2004;102: 52-60.
- 33) Vidt DG, Harris S, McTaggart F, Ditmarsch M, Sager PT, Sorof JM. Effect of short-term rosuvastatin treatment on estimated glomerular filtration rate. *Am J Cardiol* 2006;97:1602-6.
- 34) Sawara Y, Takei T, Uchida K, Ogawa T, Yoshida T, Tsuchiya K, et al. Effects of lipid-lowering therapy with rosuvastatin on atherosclerotic burden in patients with chronic kidney disease. *Intern Med* 2008;47:1505-10.
- 35) 星佐弥子, 船木威徳, 西村英樹, 樋口千恵子, 佐中孜. 脂質異常症を合併したCKD患者に対するロスバスタチンの治療成績. *腎と透析* 2009;67:267-70.
- 36) 大澤勲, 小林則善, 堀越哲, 富野康日己, 高コレステロール血症を伴った腎機能障害患者に対するロスバスタチンの有用性. *医学と薬学* 2009;61: 217-24.
- 37) Kobayashi K, Kishi M, Atumi T, Bertolaccini ML, Makino H, Sakairi N, et al. Circulation oxidized LDL forms complexes with $\beta 2$ -glycoprotein I: Implication as an atherogenic autoantigen. *J Lip Res* 2003;44:716-26.
- 38) Lopez D, Kobayashi K, Merrill JT, Matsuura E, Lopez LR. IgG autoantibodies against $\beta 2$ -glycoprotein I complexed with a lipid ligand derived from oxidized low-density lipoprotein are associated with arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Clin Dev Immunol* 2003;10:203-11.
- 39) Lopez D, Garcia-Valladares I, Palafox-Sanchez CA, De La Torre IG, Kobayashi K, Matsuura E, et al. Oxidized low-density lipoprotein/ $\beta 2$ -glycoprotein I complexes and autoantibodies to oxLig-1/ $\beta 2$ -glycoprotein I in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Am J Clin Pathol* 2004;121:426-36.
- 40) Kasahara J, Kobayashi K, Maeshima Y, Yamasaki Y, Yasuda T, Matsuura E, et al. Clinical significance of serum oxidized low-density lipoprotein/ $\beta 2$ -glycoprotein I complexes in patients with chronic renal diseases. *Nephron Clin Pract* 2004;98:c15-24.
- 41) Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Nahas ME, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2010; Dec 8. [Epub ahead of print]

< 2011年5月6日 受稿 >

慢性腎臓病 CKD の実地診療へのアプローチ

その2

慢性腎臓病CKDをどのようにとらえ治療をすすめるか

CKDとその治療管理の歴史とガイドライン

綿谷博雪・前島洋平・槇野博史

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学／わたたに・ひろゆき まえしま・ようへい
まきの・ひろふみ

はじめに

慢性腎臓病 chronic kidney disease (CKD)は、米国腎臓財団から2002年に提唱された新たな疾病概念であるが、全世界へと普及してきている。日本では主としてかかりつけ医を対象に2007年に日本腎臓学会から「CKD診療ガイド」が刊行され、2009年に改訂された。また、2009年に「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009」が日本腎臓学会から刊行されている。

本稿ではCKDの治療管理の歴史について、またCKD診療ガイドに基づいたCKD診療について、そしてCKDの今後の課題や展望について概説する。

CKDの疾患概念とその背景

わが国の腎臓領域における最大の問題はCKDの進行による透析患者数の増加である。末期腎不全による慢性維持透析患者数は毎年約1万人ずつ増加し2009年末で290,675人に達し、また年間の新規透析導入患者数も37,573人と増加傾向にあり、国民医療費増加の要因となっている¹⁾。

新規透析導入の原疾患は、以前は慢性糸球体腎炎が第1位であったが、10数年前からは糖尿病性腎症が第1位となり、また高血圧症・動脈硬化に伴う腎硬化症からの透析導入患者数も増加傾向である。しかしながら、透析患者はCKD患者の氷山の一角であり、日本腎臓学会の疫学調査によ

ると、その背後に約1,330万人のCKD患者の存在が推定されている。すなわち、成人の8人に1人がCKD患者ということになり、CKDはcommon disease (国民病)である²⁾。

さらに、CKDは末期腎不全のみならず、心不全や心筋梗塞、脳卒中などの心血管疾患 cardiovascular disease (CVD)の強力な発症危険因子であることが明らかとなった³⁾。その背景には内皮細胞障害、微小炎症 microinflammation を基盤とする心腎連関機序が存在するものと考えられる。心疾患と脳血管疾患は、日本人の死因の第2位、3位を占めることから、CKDをCVDの危険因子と認識し、発症や進展を予防することが重要である。

このような背景からCKDの概念が提唱され、その重要性が認識されつつある。CKD患者の早期発見、早期からの治療管理により、CVD発症・末期腎不全への進展抑制も可能であり、医療経済・患者のQOLの面からも、CKD対策の強化が必要である。

CKDの概念と歴史

CKDの概念は、2002年に米国腎臓財団により設立されたKidney Diseases Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)にてはじめて提唱された。CKDは、従来の腎疾患の細かく複雑な疾患分類体系とは異なり、多くの腎疾患やさらに広い病態や症候を包含する概念である。

- 末期腎不全による慢性維持透析患者数は毎年約1万人ずつ増加し2009年末で290,675人に達し、また年間の新規透析導入患者数も37,573人と増加傾向にあり、国民医療費増加の要因となっている。
- しかしながら、透析患者はCKD患者の氷山の一角であり、日本腎臓学会の疫学調査によると、その背後に約1,330万人のCKD患者の存在が推定されている。すなわち、成人の8人に1人がCKD患者ということになり、CKDはcommon disease(国民病)である。
- さらに、CKDは末期腎不全のみならず、心不全や心筋梗塞、脳卒中などの心血管疾患cardiovascular disease(CVD)の強力な発症危険因子であることが明らかとなった。

図1 CKDの定義
(文献2)より引用)

① 尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか
—特に蛋白尿の存在が重要—

② $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$

①, ② のいずれか、または両方が3ヵ月以上持続する。

なお、日常診療において日本人のGFRは以下の推算式で算出する。
(推算GFR; eGFR)

$$eGFR \text{ (ml/min/1.73m}^2) = 194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287}$$
(女性は $\times 0.739$)

図1にCKDの定義を示す。CKDとは、糸球体濾過量glomerular filtration ratio(GFR)で表される腎機能の低下があるか、もしくは腎臓の障害を示唆する所見が慢性的に(3ヵ月以上)持続するものすべてを包含している²⁾。腎臓の障害とは、微量アルブミン尿を含む蛋白尿などの尿異常、片腎や多発性嚢胞腎などの画像異常、病理所見が該当する。日常臨床では、CKDは蛋白尿と $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ で診断する。表1にCKDのステージ分類を示す。

1995年に米国腎臓財団は腎臓病領域のevidence-based medicine(EBM)に基づく初めての診療ガイドラインとして、Dialysis Outcomes Quality Initiative(DOQI)ガイドライン(透析患者が対象)を作成した。その後、より早期の腎障害の段階も包含するK/DOQIガイドラインへと発展した⁴⁾。2004年にはKDIGO(Kidney Disease Improving

Global Outcomes)が設立され、K/DOQIガイドラインをふまえてCKDの定義・分類が作成され2005年に報告された。

日本では、2005年に日本腎臓学会CKD対策委員会が設置され、2006年には日本透析医学会、日本小児腎臓病学会などの関連学会や、日本腎臓財団などの協力のもと日本CKD対策協議会が設立された。さらに、日本腎臓学会CKD対策委員会が中心となりプロジェクト「日本人のGFR推算式」が立ち上げられ、日本人に適合したGFR推算式が作成・公表された。2007年9月には日本腎臓学会より「CKD診療ガイド」が刊行され、2009年に改訂された²⁾。また2006年に日本腎臓学会に、CKD診療ガイドライン作成学術委員会が設置され、2009年に「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009」⁵⁾が刊行された。

- CKDとは、糸球体濾過量 glomerular filtration ratio (GFR)で表される腎機能の低下があるか、もしくは腎臓の障害を示唆する所見が慢性的に(3ヵ月以上)持続するものすべてを包含している。
- 2007年9月には日本腎臓学会より「CKD 診療ガイド」が刊行され、2009年に改訂された。また2006年に日本腎臓学会に、CKD 診療ガイドライン作成学術委員会が設置され、2009年に「エビデンスに基づくCKD 診療ガイドライン 2009」が刊行された。

表1 CKDのステージ分類

病期ステージ	重症度の説明	GFR ml/min/1.73 m ²
	ハイリスク群	≥ 90 (CKD 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

(文献2)より引用)

「CKD 診療ガイド」と「エビデンスに基づくCKD 診療ガイドライン」について

わが国のCKD患者は成人の8人に1人と膨大な数に上る一方、腎臓専門医数は約3,000名にとどまる。したがって、かかりつけ医と腎臓専門医が密接に連携してCKD診療に取り組む必要がある。そのためのツールとして「CKD 診療ガイド」が作成された²⁾。本書は主としてかかりつけ医向けに作成されたが、CKDの概念、定義、診断法、治療法が明確に記載され、腎臓専門医とかかりつけ医との診療連携の指針を示している。一方、「エビデンスに基づくCKD 診療ガイドライン」は主として腎臓専門医向けの内容として作成され、CKD診療に関する研究論文をワーキンググループが収集、評価し、それに基づく診療指針を提示したものである⁵⁾。「CKD 診療ガイド」は主とし

て作成委員のコンセンサスに基づくのに対して、「エビデンスに基づくCKD 診療ガイドライン」は日本腎臓学会が公表するガイドラインとしてははじめてEBMに立脚したものである。

CKDの治療

慢性腎疾患は元来有効な治療法がなく徐々に進行し末期腎不全に至ると認識されていたが、早期からの積極的介入によりCKD進展抑制/治癒が可能となることが明らかになってきた。慢性糸球体腎炎のうちわが国で最も多いIgA腎症では扁桃摘出術とステロイドパルス療法の併用により寛解(尿異常の消失)が可能となり、糖尿病性腎症においても早期からの積極的介入による寛解、退縮が報告されている。

CKD診療ガイドでは、①0.5 g/g・Cr(随時尿)以上または2+以上の蛋白尿、②eGFR 50 ml/

- CKD 診療ガイドでは、① 0.5 g/g・Cr (随時尿)以上または 2+以上の蛋白尿、② eGFR 50 ml/min/1.73 m² 未満、③ 蛋白尿と血尿がともに陽性(1 +以上)、のいずれかに該当する場合は速やかに腎臓専門医に紹介し、腎生検を含めた精査と今後の治療方針を決定する様推奨されている。
- すなわち患者の QOL を著しく損なう末期腎不全への進行を阻止すること、そして CVD の新規発症を抑制することである。
- 降圧目標は 130/80 mmHg 未満、蛋白尿が 1 g/日以上の場合にはさらに厳格に 125/75 mmHg 未満が推奨されている。

min/1.73 m² 未満、③ 蛋白尿と血尿がともに陽性(1 +以上)、のいずれかに該当する場合は速やかに腎臓専門医に紹介し、腎生検を含めた精査と今後の治療方針を決定する様推奨されている²⁾。

CKD 治療の目的としては次の二つがあげられる。すなわち患者の QOL を著しく損なう末期腎不全への進行を阻止すること、そして CVD の新規発症を抑制することである。そのためには病態の連鎖を断ち切る集学的治療が必要であり、生活習慣の是正(肥満の改善、禁煙、食事療法)を行い、高血圧、糖尿病、脂質異常症、貧血、原疾患に対する治療を総合的に行う。「CKD 診療ガイド 2009」にも CKD 各ステージにおける診療指針が明記されている²⁾。なかでも高血圧に対する治療は重要であり、厳格な降圧により腎機能低下を遅延させることが可能である。高血圧は CKD の発症、進展リスクになる一方、CKD 自体が高血圧の原因・増悪因子となる。降圧目標は 130/80 mmHg 未満、蛋白尿が 1 g/日以上の場合にはさらに厳格に 125/75 mmHg 未満が推奨されている。ACE (angiotensin converting enzyme: アンジオテンシン変換酵素) 阻害薬や ARB (angiotensin II type 1 receptor blocker: アンジオテンシン II 1 型受容体拮抗薬) などの RA (レニン-アンジオテンシン) 系抑制薬は糖尿病性腎症のみならず非糖尿病 CKD においても蛋白尿減少効果、腎保護効果が報告されており、原則として第一選択として用いる。降圧目標が達成できない場合には病態に

応じて利尿薬か Ca 拮抗薬の併用療法を考慮するが、多くの場合多剤併用療法が必要となる。アルブミン尿、蛋白尿は CKD 進行・CVD 発症のリスク因子であり、降圧と同時に蛋白尿の減少を目指すことは腎保護のみならず CVD の発症抑制においても重要である。

GFR が 60 ml/min/1.73 m² 未満となる CKD ステージ 3~5 では、腎機能障害進行・CVD イベントのリスクが増加する。また、腎障害をきたす可能性のある薬剤(NSAIDs, アミノ配糖体系やペニシリン系、セフェム系などの抗菌薬)、造影剤を用いた検査や、脱水などによる腎機能の急激な低下にも注意を払う必要がある。

今後の CKD の展望

CKD の概念が提唱されてから 2011 年で 9 年が経過し、その間多くのエビデンスが集積される一方で現在の病期分類は必ずしも予後を正確に反映しないなど新たな問題点も提起されてきた。2009 年 10 月にロンドンにて開催された KDIGO のコントラバシー・カンファレンスでは、世界各国より集積された 50 以上のコホート、150 万人以上のデータを用いて、GFR 低下と尿蛋白が総死亡、CVD による死亡、ESRD などのアウトカムに与える影響についてメタ解析が行われ、CKD の定義、ステージ分類について再評価がなされた⁶⁾。その結果、原疾患により予後が異なるため臨床分類として原疾患を記載する、ステージ 3 を a (45~

- 原疾患により予後が異なるため臨床分類として原疾患を記載する，ステージ3を3a(45～59 ml/min/1.73 m²)と3b(30～44 ml/min/1.73 m²)に分割する，すべてのステージで尿蛋白を測定し評価する，というコンセンサスに至った。
- 2007年度より厚生労働省「腎臓病重症化予防のための戦略研究 Frontier of Renal Outcome Modification in Japan (FROM-J)」が開始されている。

a		ACR mg/g		A1		A2		A3	
		GFR ml/min/1.73m ²		<10	10 ~29	30~ 299	300~ 1,999	≥2,000	
G1	≥90								
G2	60~ 89								
G3a	45~ 59								
G3b	30~ 44								
G4	15~ 29								
G5	<15								

b
臨床分類
糖尿病
高血圧
糸球体腎炎
移植後

図2 新CKDステージ分類案(a)と新臨床分類案(b)
(文献6)より引用)

59 ml/min/1.73 m²)と b(30～44 ml/min/1.73 m²)に分割する，すべてのステージで尿蛋白を測定し評価する，というコンセンサスに至った。

これらの点を考慮し改訂されたCKDステージ分類・臨床分類案を図2に示す。この分類案では，すべての病期で尿蛋白を評価しリスクを層別化する。CKDステージ分類の細分化により，適切な評価とそれに基づく治療方針の決定が可能となる一方，簡便さが失われ，かかりつけ医での実用面での問題点が懸念される。

2007年度より厚生労働省「腎臓病重症化予防のための戦略研究 Frontier of Renal Outcome Modifi-

cation in Japan (FROM-J)」が開始されている。本研究では，かかりつけ医と腎臓専門医の連携を促進するCKD重症化予防診療システムの有用性を検討するが，5年後の透析導入患者数を予測値よりも15%減少させることが成果目標である。筑波大学山縣邦弘教授を主任研究者とし，全国18都県，49医師会のかかりつけ医により2,417名のCKD患者が登録され，介入A，B群に医師会単位で割りつけられ研究が進行中である。介入A群では，CKD診療ガイドに準拠した診療を行い，介入B群では，生活食事指導，受診促進，診療支援ITシステムなどの積極介入が加わる。

2012年には最終研究結果が公表される予定であるが、CKD重症化予防・透析導入患者増加の抑制につながる効果的なCKD診療連携、診療支援システムの確立が期待される。

また、CKD患者におけるCKDの認知度はいまだに低いことから、厚労科学研究「CKDに関する普及啓発のあり方に関する研究」が平成22年度より開始された(分担研究者：前島洋平)。本研究班(主任研究者：昭和大学腎臓内科秋澤忠男教授)ではCKD普及啓発ツール・CKD病診連携マニュアルを開発し、CKDの早期発見・早期治療を可能とすることを目標としている。

おわりに

わが国のCKD患者数は成人人口の8人に1人と膨大である。今後のCKD診療には「CKD診療ガイド」「CKD診療ガイドライン」を基にした非腎臓専門医におけるCKD診療指針の普及啓発、CKD病診連携システムの構築が必要である。CKD

患者の早期発見、適切な治療管理により、末期腎不全患者が減少し、維持透析患者数増加が抑制されることが期待される。

文 献

- 1) 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)
- 2) 日本腎臓学会編：CKD診療ガイド2009，東京医学社，東京，2009
- 3) Go, A.S. et al. : Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351 : 1296-1305, 2004
- 4) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39 : S1-266, 2002
- 5) 日本腎臓学会編：エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009，東京医学社，東京，2009
- 6) Levey, A.S. et al. : The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease : a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2010 Dec 8 (Epub ahead of print)

Original Article

Glomerular hyperfiltration in prediabetes and prehypertension

Rieko Okada¹, Yoshinari Yasuda², Kazuyo Tsushita³, Kenji Wakai¹, Nobuyuki Hamajima¹ and Seiichi Matsuo²

¹Department of Preventive Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan, ²Department of Nephrology, Internal Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan and ³Comprehensive Health Science Center, Aichi Health Promotion Foundation, Aichi, Japan

Correspondence and offprint requests to: Rieko Okada; E-mail: rieokada@med.nagoya-u.ac.jp

Abstract

Background. This study aimed to investigate the associations of hyperfiltration and hypofiltration with prediabetes and prehypertension.

Methods. The study subjects included 99 140 people aged 20–89 years who underwent health checkups in Aichi Prefecture, Japan. The prevalence of hyperfiltration [estimated glomerular filtration rate (eGFR) above the age-/sex-specific 95th percentile] and hypofiltration (eGFR below the age-/sex-specific 5th percentile) was compared among stages of prediabetes (fasting plasma glucose <100, 100–109, 110–125 and ≥126 mg/dL for no prediabetes, Stage 1 prediabetes, Stage 2 prediabetes and diabetes, respectively) and prehypertension [blood pressure (BP) <120/80, 120–129/80–84, 130–139/85–89 and ≥140/90 mmHg for no prehypertension, Stage 1 prehypertension, Stage 2 prehypertension and hypertension, respectively].

Results. The prevalence of hyperfiltration increased with increasing stage of prediabetes [odds ratios (ORs): 1.29, 1.58 and 2.47 for Stage 1 prediabetes, Stage 2 prediabetes and diabetes, respectively] and prehypertension (ORs: 1.10, 1.33 and 1.52 for Stage 1 prehypertension, Stage 2 prehypertension and hypertension, respectively). Hypofiltration was not associated with prediabetes or prehypertension.

Conclusions. The prevalence of glomerular hyperfiltration increased with increasing stages of prediabetes and prehypertension. Therefore, kidney function should be monitored in subjects with prediabetes or prehypertension. In subjects with hyperfiltration, earlier treatment of hyperglycemia and high BP may be necessary to prevent the development of kidney damage.

Keywords: glomerular hyperfiltration; prediabetes; prehypertension

Introduction

Glomerular hyperfiltration is well-recognized as an early renal alteration in subjects with diabetes and hypertension [1, 2], and it may be a marker for subsequent kidney dam-

age characteristic of hypofiltration in chronic kidney disease (CKD) and end-stage renal disease (ESRD) [3–7]. However, it is unclear whether hyperfiltration occurs in the early stages of hyperglycemia and high blood pressure (BP), such as in prediabetes and prehypertension [8, 9]. Because hyperfiltration is considered to represent an early and reversible stage of kidney damage [7], identifying subjects at increased risk for CKD/ESRD among those with prediabetes/prehypertension by identifying individuals with hyperfiltration may be an important and effective preventative strategy.

However, so far, there are no widely accepted definitions for hyperfiltration [10]. Using fixed reference values, many young subjects are defined as having hyperfiltration, reflecting the decline in glomerular filtration rate (GFR) with age. The same problem occurs for hypofiltration because many older subjects are defined as having CKD, even though their risk for this disease may not be high [11]. Thus, age- and sex-specific reference values for hyperfiltration and hypofiltration are needed.

Therefore, the objectives of this study were to (i) determine reference values for hyperfiltration and hypofiltration according to age and sex in subjects without prediabetes or prehypertension and (ii) investigate the associations of hyperfiltration and hypofiltration with prediabetes and prehypertension.

Materials and methods

Study population

The Aichi CKD Epidemiology Conference was initiated in 2008 with the support of the Aichi Kidney Foundation for the purpose of surveying the prevalence of CKD in Aichi prefecture, Japan. Four large-scale community- or bureau-based health-check centers in Okazaki, Hekinan and Kasugai Cities and Chita County in Aichi prefecture were invited to enroll in this study. The centers provided data for participants who enrolled in their health checkup programs conducted between April 2006 and March 2008. The latest data for each participant were used. Subjects aged 20–89 years with complete data for the following characteristics were included in this study: serum creatinine, age, sex, systolic/diastolic BP and fasting plasma glucose (FPG). This study was approved by the Ethics Committee of Nagoya University Graduate School of Medicine.

Estimation of the GFR

Serum creatinine (SCr) was measured in all participants using an enzymatic method. The method used to measure SCr was initially calibrated at the Central Laboratory in Aichi prefecture for all four centers, and their precision and accuracy were authorized by the Japanese Association of Medical Technologists. The GFR of each participant was estimated from the SCr value, using the modified Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation (adapted for Japanese by the Japanese Society of Nephrology [12]), as follows:

$$\text{Estimated GFR (eGFR) (mL/min/1.73m}^2\text{)} \\ = 194 \times \text{SCr}^{-1.094} (\text{mg/dL}) \times \text{age}^{-0.287} (\text{years}) (\times 0.739 \text{ if female}).$$

Definition of hyperfiltration and hypofiltration in healthy subjects

The distributions of eGFR in subjects without prediabetes (FPG < 100 mg/dL) and prehypertension (BP < 120/80 mmHg) were divided into 10-year age groups. Subjects being treated for diabetes, hypertension, kidney diseases and cancer and those with proteinuria (urinary protein $\geq 1+$ on dipstick test) were excluded. The number of subjects aged ≥ 80 years was too small to derive reference values, so they were combined with those aged ≥ 70 years. Hyperfiltration was defined as eGFR above the age- and sex-specific 95th percentile for healthy subjects, while hypofiltration was defined as eGFR below the 5th percentile.

Prevalence of hyperfiltration and hypofiltration according to the stages of prediabetes and prehypertension

Using the reference values determined as above, all of the participants were divided according to their eGFR as showing hyperfiltration, normal filtration and hypofiltration. The characteristics of the subjects were compared between those with hyperfiltration/hypofiltration and normal filtration. The prevalence of hyperfiltration and hypofiltration was also compared according to the stages of prediabetes and prehypertension [8, 9]. Subjects were categorized as having normal fasting glucose (i.e. no prediabetes; FPG < 100 mg/dL), Stage 1 prediabetes (FPG 100–109 mg/dL), Stage 2 prediabetes (FPG 110–125 mg/dL) or diabetes (FPG ≥ 126 mg/dL or under treatment for diabetes). Subjects were also categorized as having normal BP (i.e. no prehypertension; BP < 120/80 mmHg), Stage 1 prehypertension (BP 120–129/80–84 mmHg), Stage 2 prehypertension (BP 130–139/85–89 mmHg) or hypertension (BP $\geq 140/90$ mmHg or under treatment for hypertension).

Statistical analysis

Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals were estimated for hyperfiltration and hypofiltration using unconditional logistic regression analysis adjusted for age and sex (adjusted ORs) and for age, sex, body mass index, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), lipid-lowering medication use, uric acid and smoking status. The analyses of stages of pre-

diabetes were also adjusted for systolic BP and anti-hypertensive medication use, while analyses of stages of prehypertension were also adjusted for FPG and glucose-lowering medication use as the stages of prediabetes and prehypertension were confounding (fully adjusted ORs). Proteinuria was not adjusted in the analysis because proteinuria is not just a confounder to be adjusted but the outcome (kidney damage) itself. The P-values for trends were calculated using a score variable assigning 0, 1, 2 and 3 for no prediabetes, Stage 1 prediabetes, Stage 2 prediabetes and diabetes (or for no prehypertension, Stage 1 prehypertension, Stage 2 prehypertension and hypertension). $P < 0.05$ was considered statistically significant. All analyses were carried out using STATA version 9 software (StataCorp, College Station, TX).

Results

A total of 99 140 people (54 547 males and 44 593 females) aged 20–89 years participated in this study. The distribution of eGFR and the reference values for hyperfiltration/hypofiltration in subjects without prediabetes or prehypertension ($n = 30 426$) for each 10-year age group are shown in Figure 1. Among those aged 50–59 years, the reference values for hyperfiltration and hypofiltration were ~ 100 and 60 mL/min/1.73m², respectively, for both sexes.

The characteristics of subjects according to filtration status are shown in Table 1. We found no clinically important differences between subjects with hyperfiltration and those with normal filtration except for fasting blood glucose level, while more of the subjects with hypofiltration were older males with higher uric acid, dyslipidemia and proteinuria, as compared with subjects with normal filtration.

Table 2 shows the prevalence of hyperfiltration and hypofiltration according to the stages of prediabetes and prehypertension. The prevalence of hyperfiltration increased with increasing stage of prediabetes (ORs: 1.29, 1.58 and 2.47 for Stage 1 prediabetes, Stage 2 prediabetes and diabetes, respectively; P for trend: < 0.001) and stage of prehypertension (ORs: 1.10, 1.33 and 1.52 for Stage 1 prehypertension, Stage 2 prehypertension and hypertension, respectively; P for trend: < 0.001). We found no association between hypofiltration and prediabetes or prehypertension, as the age- and sex-adjusted ORs were almost 1.00. Furthermore, hypofiltration was only weakly associated with diabetes and hypertension.

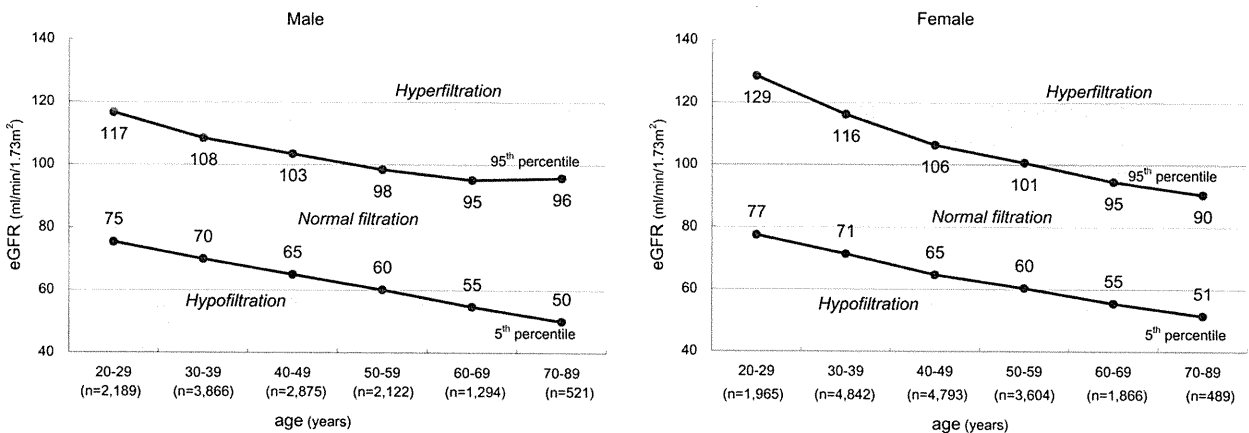


Fig. 1. Distribution of eGFR in subjects without prediabetes or prehypertension by sex and age ($n = 30 426$). The 95th and 5th percentiles are shown in 10-year age groups. Subjects with prediabetes (FPG ≥ 100 mg/dL), prehypertension (BP $\geq 120/80$ mmHg), confirmed proteinuria (urinary protein $\geq 1+$ on dipstick test) or being treated for diabetes, hypertension, renal diseases or cancer were excluded from this analysis. Hyperfiltration was defined as an eGFR over the age- and sex-specific 95th percentile and hypofiltration was defined as an eGFR below the 5th percentile.

Table 1. Characteristics of subjects with hyperfiltration/hypofiltration compared with subjects with normal filtration ($N = 99\ 140$)

	Normal filtration ($n = 87\ 251$)	Hyperfiltration ($n = 5548$)	Hypofiltration ($n = 6341$)
Age (years)	50.5 ± 15.1	51.4 ± 14.8	55.0 ± 16.0
Female	39 455 (45.2%)	2531 (45.6%)	2607 (41.1%)
Body mass index	22.63 ± 3.28	22.41 ± 3.65	23.28 ± 3.32
FPG (mg/dL) ^a	94.7 ± 15.6	100.9 ± 30.6	95.2 ± 15.1
HbA1c (%) ^a	5.17 ± 0.47	5.30 ± 0.92	5.22 ± 0.44
Glucose-lowering medication	3116 (3.6%)	400 (7.2%)	416 (6.6%)
Systolic BP (mmHg) ^b	122.1 ± 15.9	123.8 ± 16.6	123.2 ± 17.0
Diastolic BP (mmHg) ^b	74.4 ± 10.4	74.5 ± 10.7	75.5 ± 11.0
Anti-hypertensive medication	11 698 (13.4%)	830 (15.0%)	1667 (26.3%)
HDL-C (mg/dL) ^c	67.4 ± 17.8	67.7 ± 17.9	64.8 ± 18.4
Triglycerides (g/dL) ^c	88 (61–129)	87 (61–128)	100 (69–145)
Lipid-lowering medication	5841 (7.7%)	337 (6.6%)	730 (12.7%)
Uric acid (mg/dL)	5.29 ± 1.37	4.77 ± 1.33	6.15 ± 1.53
Proteinuria	3367 (3.9%)	270 (4.9%)	812 (12.9%)
Ever smokers	34 843 (39.9%)	2360 (42.5%)	2354 (37.1%)

^aSubjects taking glucose-lowering medication are excluded.

^bSubjects taking anti-hypertensive medication are excluded.

^cSubjects taking lipid-lowering medication are excluded. Data are mean ± SD, number (%) or median (interquartile range) for triglycerides. Hyperfiltration was defined as an eGFR over the age- and sex-specific 95th percentile and hypofiltration was defined as an eGFR below the 5th percentile as shown in Figure 1.

Discussion

We found that the prevalence of hyperfiltration increased with increasing stages (i.e. worsening) of prediabetes and prehypertension. This suggests that renal function should be monitored in people with prediabetes or prehypertension to identify those with hyperfiltration who might be at increased risk for subsequent kidney damage.

Glomerular hyperfiltration is a well-recognized early renal change in subjects with diabetes and hypertension [1, 2], partly because of inappropriate afferent arteriole dilatation in diabetes [13] or elevated glomerular hydraulic pressure in hypertension [5]. GFR was reported to decrease significantly faster in subjects with hyperfiltration [1], and long-standing hyperfiltration may contribute to the development of kidney damage [3, 4]. Kidney failure may occur in people having had hyperfiltration for 30 years [5] because of progressive glomerular sclerosis that occurs as a result of prolonged glomerular hyperfiltration [6]. Preventing glomerular hyperfiltration can reduce glomerular injury [7].

New designations for prediabetes (impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance) and prehypertension were recently introduced [8, 9]. Subjects with prediabetes and prehypertension are at increased risk for the development of CKD [14, 15] and ESRD [16, 17]. As a large proportion of the population has prediabetes and prehypertension (20 and 37% in our study), identifying subjects at

increased risk for CKD/ESRD among those with prediabetes or prehypertension by finding those with hyperfiltration may represent a beneficial and effective preventative strategy.

We found significant associations between hyperfiltration and prediabetes or prehypertension in a large population of subjects. To our knowledge, the only other study to have shown an association between hyperfiltration and prediabetes contained a small number of subjects with prediabetes ($n = 24$) [18]. On the other hand, we are aware of no studies describing an association between hyperfiltration and prehypertension. Thus, this study is the largest study to date to show associations of hyperfiltration with prediabetes and prehypertension.

Interestingly, we found no association between hypofiltration and prediabetes or prehypertension. It is possible that prediabetes and prehypertension are associated with earlier stages of kidney damage (i.e. glomerular hyperfiltration), while long-term diabetes and hypertension are associated with hypofiltration and CKD. The finding that diabetes and hypertension were significantly associated with hypofiltration, whereas prediabetes and prehypertension were not, supports this hypothesis. Curhan [19] proposed the term ‘pre-CKD’ for low levels of albuminuria, and we suppose that hyperfiltration could represent pre-CKD, an early and reversible stage of kidney damage. Current guidelines recommend that prehypertension in subjects with CKD should be treated to achieve a target BP of <130/80 mmHg [9]. Treating high BP much earlier may stop the progression of nephropathy [20]. We suggest that hyperglycemia and high BP in people with hyperfiltration should be treated earlier to prevent the progression of renal dysfunction to CKD and ESRD.

There is no generally accepted definition for hyperfiltration [10]. In our study, we determined age- and sex-specific reference values for hyperfiltration and hypofiltration using a large presumably healthy population. We used the upper 95th and lower 5th percentiles rather than the mean ± 2 SD because eGFR is not normally distributed and because hyperfiltration and hypofiltration represent different disease conditions. Although the subjects with hyperfiltration in our study had lower eGFRs (being ~100 mL/min/1.73m² for people aged 50–59 years) compared with the subjects in former studies [10, 18], the prevalence of prediabetes and prehypertension was higher in our subjects. Thus, eGFR reference values for each sex and age group should be established for clinical use, particularly for older subjects. Hyperfiltration was prevalent in younger subjects followed by a higher prevalence of hypofiltration at an older age in diabetic subjects (23 and 0% in age 20s, and 7 and 13% in age 70s for prevalence of hyperfiltration and hypofiltration, respectively). This distribution is in accordance with the hyperfiltration hypothesis [5]. The Japanese eGFR equation can be used to identify people with hyperfiltration because the Japanese eGFR equation is more accurate than the MDRD Study equation, particularly for hyperfiltration [12, 21].

One limitation of our study is that we lack information on microalbuminuria and glucose tolerance following an oral glucose challenge. Thus, only impaired fasting glucose, but not impaired glucose tolerance, was used as a criterion for prediabetes. Microalbuminuria is another marker of early

Table 2. Prevalence of hyperfiltration/hypofiltration according to the stages of prediabetes and prehypertension in all the subjects ($N = 99\ 140$)

	Normal filtration ($n = 87\ 251$)		Hyperfiltration ($n = 5548$)			Hypofiltration ($n = 6341$)			
	n	n (%)	Adjusted OR ^a (95% CI ^a)	Fully adjusted OR ^b (95% CI ^b)	P for trend ^b	n (%)	Adjusted OR ^a (95% CI ^a)	Fully adjusted OR ^b (95% CI ^b)	P for trend ^b
Stages of prediabetes					<0.001				0.813
No prediabetes (FPG <100 mg/dL)	64 566	3525 (4.9%)	1 (reference)	1 (reference)		4384 (6.1%)	1 (reference)	1 (reference)	
Stage 1 prediabetes (FPG 100-109 mg/dL)	12 024	787 (5.7%)	1.22 (1.12-1.32)	1.29 (1.17-1.41)		960 (7.0%)	1.01 (0.94-1.09)	0.89 (0.82-0.97)	
Stage 2 prediabetes (FPG 110-125 mg/dL)	4938	408 (7.1%)	1.53 (1.37-1.71)	1.58 (1.38-1.80)		388 (6.8%)	0.95 (0.85-1.06)	0.77 (0.68-0.88)	
Diabetes (FPG \geq 126 mg/dL or under treatment)	5723	828 (11.6%)	2.81 (2.58-3.06)	2.47 (2.22-2.75)		609 (8.5%)	1.19 (1.08-1.30)	1.18 (1.05-1.33)	
Stages of prehypertension					<0.001				0.044
No prehypertension (BP <120/80 mmHg)	32 757	1902 (5.2%)	1 (reference)	1 (reference)		1890 (5.2%)	1 (reference)	1 (reference)	
Stage 1 prehypertension (BP 120-129/80-84 mmHg)	17 542	1036 (5.3%)	1.01 (0.93-1.09)	1.10 (1.00-1.20)		1036 (5.3%)	0.99 (0.91-1.07)	0.90 (0.82-0.98)	
Stage 2 prehypertension (BP 130-139/85-89 mmHg)	14 689	999 (6.0%)	1.16 (1.07-1.26)	1.33 (1.21-1.47)		975 (5.9%)	1.07 (0.99-1.16)	0.91 (0.83-1.01)	
Hypertension (BP \geq 140/90 mmHg or under treatment)	22 263	1611 (6.1%)	1.26 (1.16-1.36)	1.52 (1.38-1.68)		2440 (9.3%)	1.45 (1.35-1.56)	1.12 (1.02-1.22)	

^aAdjusted for age and sex.

^bAdjusted for age, sex, body mass index, high-density lipoprotein (HDL-C), lipid-lowering medication use, uric acid and smoking status; the analyses of stages of prediabetes were also adjusted for systolic BP and anti-hypertensive medication use, while analyses of stages of prehypertension were also adjusted for FPG and glucose-lowering medication use. Bold style represents ORs which showed significant results in both adjustments. CI, confidence interval. Hyperfiltration was defined as an eGFR over the age- and sex-specific 95th percentile and hypofiltration was defined as an eGFR below the 5th percentile as shown in Figure 1.

kidney damage, although glomerular hyperfiltration precedes the development of microalbuminuria [22]. Another limitation is that among diabetic subjects with normal filtration, subjects with renal damage who have already undergone hyperfiltration stage might be included in accordance with the hyperfiltration hypothesis [5], though this mixture does not affect the association between prediabetes and hyperfiltration. Since these results were obtained in a Japanese population, confirmation in other ethnic groups is needed.

Our findings should be considered descriptive rather than pathogenetic because we lack longitudinal data on GFR and information on microalbuminuria. Though we believe treating hyperglycemia and high BP from an early and reversible stage as hyperfiltration is important to prevent kidney damage, further confirmation by longitudinal studies is needed. Also, whether age-specific reference values reflect the risk of ESRD, cardiovascular disease or mortality should be proved by prospective studies.

In conclusion, we found that the prevalence of hyperfiltration increased with increasing stage (i.e. worsening) of prediabetes and prehypertension. Kidney function should be monitored in subjects with prediabetes or prehypertension. In people with hyperfiltration, we suggest that hyperglycemia

and high BP should be treated as early as possible to prevent the development of kidney damage.

Acknowledgements. The authors thank Masao Nakano and Shinichi Shibata at the Public Health Center of the Okazaki City Medical Association; Hiroyuki Yamanaka and Shoji Adachi at the Clinical Laboratory Center of the Hekinan City Medical Association; Katsumasa Miwa and Kiyoshi Shibata at the Kasugai City Medical Care Office and Toshio Ito, Akiyo Omagari and Shuichi Sakai at the Aichi Health Promotion Foundation for their special support in collecting data. This study was supported in part by the Aichi Kidney Foundation.

Conflict of interest statement. None declared.

References

1. Jones SL, Wiseman MJ, Viberti GC. Glomerular hyperfiltration as a risk factor for diabetic nephropathy: five-year report of a prospective study. *Diabetologia* 1991; 34: 59-60
2. Losito A, Zampi I, Fortunati I *et al.* Glomerular hyperfiltration and albuminuria in essential hypertension. *Nephron* 1988; 49: 84-85
3. Mogensen CE. Early glomerular hyperfiltration in insulin-dependent diabetics and late nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest* 1986; 46: 201-206