

総説

慢性腎臓病(CKD)の治療におけるACE阻害薬・ARBの位置づけ

吉田 篤博*

National Kidney Foundation (NKF) gave a definition and classification of Chronic Kidney Disease (CKD). CKD was defined in five stage (1~5), based on the glomerular filtration ratio (GFR) levels and abnormality of urinalysis or morphology.

The measurement of inulin clearance is gold standard at evaluation of GFR. But, inulin clearance method is troublesome and complicated.

The estimated GFR was defined as follow, in Japan.

$$\text{eGFR}(\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2) = 194 \times \text{s-Cr}^{-1.094} \times \text{age}^{-0.287} \quad \text{if female} \times 0.739$$

The features of CKD were the risk of end stage renal failure and high risk group of cardiovascular events.

In treatment of CKD, the important things were life style and dietary education, antihypertensive therapy and the control of metabolic disorders. As antihypertensive agents, ACE inhibitor or ARB which had renoprotective effects, were recommended in the first step.

はじめに

最近、慢性腎臓病 (CKD: Chronic kidney disease) という新しい病気の概念が注目されている。CKD は一昨年に流行語ともなった“メタボリック症候群”と一緒に生活をおびやかす新たな「国民病」である。

現在、厚生労働省はCKD対策を積極的に推進しているが、この中で愛知県は全国でいち早くCKD対策協議会を立ち上げ、CKD対策の先頭をきっている状況である。

1. CKDの定義・分類

CKDとは以下のように定義されている。

- ①蛋白尿などの検尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らかである。特に蛋白尿の存在が重要である。
- ②糸球体濾過量 (glomerular filtration rate: GFR) が $60 (\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2)$ 未満に低下している。
①か②のいずれかが3カ月以上持続した状態である。

CKDはGFRによりstage 1~5に分類されている(図1)。そのstageに応じた対応策・治療が必要となる。これ以外に、現在、腎機能が正常で尿蛋白陰性でCKD発症しない状態でも今後、CKDを発症する可能性が高い“ハイリスク群”が示された。CKD発症のリスクファクターとして、高齢、CKDの家族歴、過去の健診における尿異常や腎機能異常および腎形態異常、脂質異常症、高尿酸血症、非ステロイド系解熱鎮痛薬

*名古屋市立大学大学院医学研究科 心臓・腎高血圧内科学
(よしだ あつひろ)

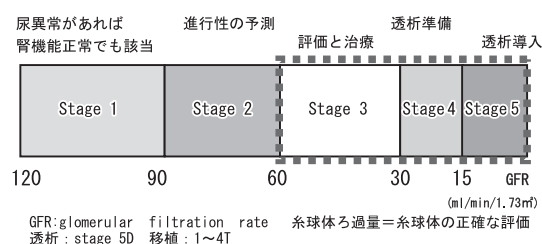


図1 Chronic Kidney Disease (CKD) の stage 分類

(NSAIDs)などの常用薬、急性腎不全の既往、高血圧、耐糖能異常や糖尿病、肥満およびメタボリックシンドローム、膠原病、感染症、尿路結石などがある。この“ハイリスク群”では、CKD発症前から高血圧、糖尿病などの治療や生活習慣の改善を行い、CKDの発症予防に努めることが重要である。

2. CKD の 3 つの側面

このCKDの問題点を理解するにはつぎの3つの側面を知る必要がある。

1) CKD は透析などに至る腎不全の予備軍である。

本邦では平成19年末で約27万5000人が透析療法をうけている。これは日本人の約450人に1人の割合で、総数ではアメリカについて第二位であるが、人口10万人当たりでは2300名で第一位であり、全世界の透析患者の1/6を占めるという透析大国である。現在、日本のみならず世界中で透析症例が増えているが(図2)、透析症例はこのCKDから移行するのでCKDを早期に抑制できれば、透

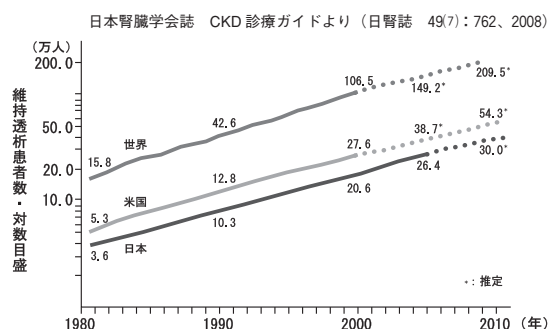


図2 血液透析患者数の推移(世界、米国、日本)
世界、米国および日本における1980年、1990年、2000年時点での血液透析患者数ならびに2005年、2010年における予測患者数を示している。

析症例を減らすことができるわけであるから、その対策は緊急の課題である。

2) CKD は心筋梗塞や脳卒中などの心血管疾患に対する重大な危険因子である。

最近になり、軽度の腎機能低下でも蛋白尿のみでも心筋梗塞や脳卒中といった心血管疾患の危険が高まることが分かってきた。このため、CKD症例では心・脳血管疾患に対する注意が必要となる。なぜ、CKDが心血管系のリスクになるのかは未だ詳細不明である。その理由として、①高血圧が高率に合併する、②心肥大を伴いやすい、③腎性貧血の存在、④Ca/Pi代謝異常の存在、⑤酸化ストレスの増加(AGEs、ROSの蓄積)、⑥ホモシステインの蓄積、⑦血圧変動がDipperからnon-dipperになる…などいくつかあげられている。

3) CKD の推定患者数は約1,330万人で、新たな国民病である。

腎疾患は腎機能がかなり悪くならないと症状が出ないため、症状が強くなった時点ですでに腎機能低下が進行している場合が多い。そのため、CKD症例は自覚症状に乏しく、治療に適した時期を逃して、透析になってしまう症例もいまだに多い。成人人口の7人に1人という高率に存在するので、メタボリック症候群同様、国民病と言える。

3. CKD の評価

CKDの評価には二つのキーワードがある。第一のキーワードは正確な腎機能評価(GFR測定)である。現在、GFRを求めるにあたり、gold standardとされるのがイヌリクリアランスの測定であるが、大変煩雑であり、日常臨床に則しているとは言えない。諸外国でも血清クレアチニン(s-Cr)、クレアチンクリアランス(Ccr)ではなくGFRで評価されるようになってきたため、GFR推算式(eGFR)が提唱されてきた。最も有名なものが、2000年に発表されたMDRDの推算式であるが、人種により異なった係数が提示された。この問題点はs-CrがJaffe法で測られており、日本で大部分を占める酵素法によるs-Crの

測定と誤差が生じることであった。

$$eGFR (ml/min/1.73m^2) = 186.3 \times s-Cr^{-1.154} \times \text{年齢}^{-0.203}$$

女性係数 0.742 日本人の係数 0.881

その後、2006年に酵素法でs-Cr測定した、改変MDRDが発表された。

$$eGFR (ml/min/1.73m^2) = 175 \times s-Cr^{-1.154} \times \text{年齢}^{-0.203}$$

女性係数 0.742 日本人の係数 0.741

これらはすべて諸外国からの報告であり、日本人の症例数も少ない。昨年、日本腎臓学会が中心となって、約1000人の日本人のイヌリンクリアランスをもとに推算式を発表した。

$$eGFR (ml/min/1.73m^2) = 194 \times s-Cr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$$

女性係数 0.739

日本腎臓学会はこの推算式を公表しているので、今後はs-Cr測定を各検査センターに依頼する際に必要事項(年齢、性別)を記載すると、自動計算して“eGFR”が記入されて返却するようになる。別紙にeGFRの早見表を添付した(図3a、b)。

ただし、GFR推算式は成人用であり、小児や妊婦には適応されない。

小児(1～12歳)には

$$GFR(\%) = 0.30 \times \text{身長}(cm) / s-Cr (mg/dl)$$

%GFR 100%が130ml/min/m²になると仮定すると

$$GFR (ml/min/m^2) = 0.40 \times \text{身長}(cm) / s-Cr (mg/dl)$$

が推算式として用いられている。

また、筋萎縮のみられる患者(長期臥床などによる廃用性萎縮や筋ジストロフィー症、多発性筋炎、筋萎縮性側索硬化症などの筋萎縮性疾患)な

どクレアチニン産生量低下が認められる症例、極端な体型、低栄養状態の症例、浮腫、胸水、腹水などの体液貯留時には誤差が大きくなることに留意する必要がある。

もう一つのキーワードが、尿蛋白である。尿蛋白とはいったい何か? 一言で言うと、尿蛋白は腎臓の悲鳴である。糖尿病、高血圧をはじめとする種々の疾患で、糸球体に過剰な濾過がかかった糸球体高血圧の結果として出現する。この糸球体高血圧が種々の腎疾患の進行の要因といわれている。すなわち、この糸球体高血圧の状態が続けば、腎機能は徐々に悪くなってしまう。

この糸球体高血圧は全身血圧と必ずしも関連していない。直接計ることができないが、尿蛋白がこの良い指標になるといわれている。たとえば、IDNT研究のサブ解析では尿蛋白と透析導入になるリスクの間にきれいな相関があることが示された¹⁾。尿蛋白が倍になると、透析導入リスクが倍になり、逆に治療で尿蛋白が半分になるとそのリスクも半分になる。これは糸球体高血圧が良くなれば、腎臓の負担が減っていることを表していると言える。したがって、治療により尿蛋白が減少すれば、その治療は腎臓に有用であると判断できる。

尿蛋白はどのように計ればよいのであろうか?

入院中は一日蓄尿を行うことで正確に24時間尿蛋白の測定ができる。外来でも“ポリタンク”“ユリンメート”などを利用することで一日蓄尿が可能であるが、とても煩雑である。スポット尿では濃縮・希釈の影響を受けるので評価しづらい。

ここでg・クレアチニンの利用が考え出された。クレアチニンは筋肉内のクレアチンの代謝産物で、その症例の筋肉量に比例して一日に一定量が産生され、腎臓から排泄される。成人男性で大体1日1gに相当とされるが、当然、筋肉量の多い症例ではもっと多く、筋肉量の少ない症例ではもっと少ない。個人個人では異なるが、同一人物ではこの一日クレアチニン排泄量には大きな変化がないはずで、これを利用するわけである。種々の物質の1日排泄量を見るのに、24時間蓄尿が出来ない場合、同時に尿中Crを測定することで1

日本腎臓学会誌 CKD診療ガイドより改変

a	* 血清 Cr(mg/dℓ)	年齢													
		20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85
日本人男性の GFR 推算式 (Cr の 3 項目の式)	0.6	143.6	134.7	127.8	122.3	117.7	113.8	110.4	107.4	104.8	102.4	100.2	98.3	96.5	94.8
	0.7	121.3	113.8	108.0	103.3	99.4	96.1	93.3	90.7	88.5	86.5	84.7	83.0	81.5	80.1
	0.8	104.8	98.3	93.3	89.3	85.9	83.1	80.6	78.4	76.5	74.7	73.2	71.7	70.4	69.2
	0.9	92.1	86.4	82.0	78.5	75.5	73.0	70.8	68.9	67.2	65.7	64.3	63.1	61.9	60.8
eGFR(ml/分/1.73m ²) = 194×Cr ^{-1.094} ×年齢 ^{-0.287}	1.0	82.1	77.0	73.1	69.9	67.3	65.1	63.1	61.4	59.9	58.5	57.3	56.2	55.2	54.2
	1.1	74.0	69.4	65.9	63.0	60.6	58.6	56.9	55.3	54.0	52.7	51.6	50.6	49.7	48.8
	1.2	67.3	63.1	59.9	57.3	55.1	53.3	51.7	50.3	49.1	48.0	46.9	46.0	45.2	44.4
	1.3	61.6	57.8	54.9	52.5	50.5	48.8	47.4	46.1	45.0	43.9	43.0	42.2	41.4	40.7
・ Cr には、酵素法で測定された 血清クレアチニン値を用いる	1.4	56.8	53.3	50.6	48.4	46.6	45.0	43.7	42.5	41.5	40.5	39.7	38.9	38.2	37.5
	1.5	52.7	49.4	46.9	44.9	43.2	41.8	40.5	39.4	38.4	37.6	36.8	36.1	35.4	34.8
	1.6	49.1	46.1	43.7	41.8	40.2	38.9	37.7	36.7	35.8	35.0	34.3	33.6	33.0	32.4
	1.7	46.0	43.1	40.9	39.1	37.7	36.4	35.3	34.4	33.5	32.8	32.1	31.4	30.9	30.3
	1.8	43.2	40.5	38.4	36.8	35.4	34.2	33.2	32.3	31.5	30.8	30.1	29.5	29.0	28.5
	1.9	40.7	38.2	36.2	34.6	33.3	32.2	31.3	30.4	29.7	29.0	28.4	27.8	27.3	26.9
	2.0	38.5	36.1	34.2	32.8	31.5	30.5	29.6	28.8	28.1	27.4	26.8	26.3	25.8	25.4
	2.1	36.5	34.2	32.5	31.1	29.9	28.9	28.0	27.3	26.6	26.0	25.5	25.0	24.5	24.1
	2.2	34.7	32.5	30.9	29.5	28.4	27.5	26.6	25.9	25.3	24.7	24.2	23.7	23.3	22.9
	2.3	33.0	31.0	29.4	28.1	27.1	26.2	25.4	24.7	24.1	23.5	23.0	22.6	22.2	21.8
	2.4	31.5	29.6	28.0	26.8	25.8	25.0	24.2	23.6	23.0	22.5	22.0	21.6	21.2	20.8
	2.5	30.1	28.3	26.8	25.7	24.7	23.9	23.2	22.5	22.0	21.5	21.0	20.6	20.2	19.9
	2.6	28.9	27.1	25.7	24.6	23.7	22.9	22.2	21.6	21.1	20.6	20.2	19.8	19.4	19.1
	2.7	27.7	26.0	24.7	23.6	22.7	21.9	21.3	20.7	20.2	19.8	19.3	19.0	18.6	18.3
	2.8	26.6	25.0	23.7	22.7	21.8	21.1	20.5	19.9	19.4	19.0	18.6	18.2	17.9	17.6
	2.9	25.6	24.0	22.8	21.8	21.0	20.3	19.7	19.2	18.7	18.3	17.9	17.5	17.2	16.9
3.0	24.7	23.2	22.0	21.0	20.2	19.6	19.0	18.5	18.0	17.6	17.2	16.9	16.6	16.3	
3.1	23.8	22.3	21.2	20.3	19.5	18.9	18.3	17.8	17.4	17.0	16.6	16.3	16.0	15.7	
3.2	23.0	21.6	20.5	19.6	18.9	18.2	17.7	17.2	16.8	16.4	16.1	15.7	15.5	15.2	
3.3	22.2	20.9	19.8	18.9	18.2	17.6	17.1	16.6	16.2	15.9	15.5	15.2	14.9	14.7	
3.4	21.5	20.2	19.2	18.3	17.6	17.1	16.5	16.1	15.7	15.3	15.0	14.7	14.5	14.2	
3.5	20.9	19.6	18.6	17.8	17.1	16.5	16.0	15.6	15.2	14.9	14.6	14.3	14.0	13.8	
3.6	20.2	19.0	18.0	17.2	16.6	16.0	15.5	15.1	14.8	14.4	14.1	13.8	13.6	13.3	
3.7	19.6	18.4	17.5	16.7	16.1	15.5	15.1	14.7	14.3	14.0	13.7	13.4	13.2	13.0	
3.8	19.1	17.9	17.0	16.2	15.6	15.1	14.7	14.3	13.9	13.6	13.3	13.0	12.8	12.6	
3.9	18.5	17.4	16.5	15.8	15.2	14.7	14.2	13.9	13.5	13.2	12.9	12.7	12.4	12.2	
4.0	18.0	16.9	16.0	15.3	14.8	14.3	13.9	13.5	13.1	12.8	12.6	12.3	12.1	11.9	

腎臓専門医に紹介し、連携して治療する

腎臓専門医に紹介し、連携して治療する

b	*血清 Cr(mg/dℓ)	年齢													
	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	
日本人女性の GFR 推算式 (Cr の 3 項目の式)	0.6	106.1	99.5	94.5	90.4	87.0	84.1	81.6	79.4	77.4	75.7	74.1	72.6	71.3	70.0
	0.7	89.6	84.1	79.8	76.3	73.5	71.0	68.9	67.1	65.4	63.9	62.6	61.3	60.2	59.2
	0.8	77.5	72.7	68.9	66.0	63.5	61.4	59.5	57.9	56.5	55.2	54.1	53.0	52.0	51.1
	0.9	68.1	63.9	60.6	58.0	55.8	54.0	52.3	50.9	49.7	48.6	47.5	46.6	45.7	45.0
eGFR(ml/分/1.73m ²) = 194×Cr ^{-1.094} ×年齢 ^{-0.287} ×0.739	1.0	60.7	56.9	54.0	51.7	49.7	48.1	46.6	45.4	44.3	43.3	42.4	41.5	40.8	40.1
	1.1	54.7	51.3	48.7	46.6	44.8	43.3	42.0	40.9	39.9	39.0	38.2	37.4	36.7	36.1
	1.2	49.7	46.6	44.2	42.3	40.7	39.4	38.2	37.2	36.3	35.4	34.7	34.0	33.4	32.8
	1.3	45.5	42.7	40.5	38.8	37.3	36.1	35.0	34.1	33.2	32.5	31.8	31.2	30.6	30.1
・Crには、酵素法で測定された 血清クレアチニン値を用いる	1.4	42.0	39.4	37.4	35.8	34.4	33.3	32.3	31.4	30.6	29.9	29.3	28.7	28.2	27.7
	1.5	38.9	36.5	34.7	33.2	31.9	30.9	29.9	29.1	28.4	27.8	27.2	26.6	26.2	25.7
	1.6	36.3	34.0	32.3	30.9	29.7	28.8	27.9	27.1	26.5	25.9	25.3	24.8	24.4	24.0
	1.7	34.0	31.9	30.2	28.9	27.8	26.9	26.1	25.4	24.8	24.2	23.7	23.2	22.8	22.4
	1.8	31.9	29.9	28.4	27.2	26.1	25.3	24.5	23.9	23.3	22.7	22.3	21.8	21.4	21.1
	1.9	30.1	28.2	26.8	25.6	24.6	23.8	23.1	22.5	21.9	21.4	21.0	20.6	20.2	19.8
	2.0	28.4	26.7	25.3	24.2	23.3	22.5	21.9	21.3	20.7	20.3	19.8	19.5	19.1	18.8
	2.1	26.9	25.3	24.0	23.0	22.1	21.4	20.7	20.2	19.7	19.2	18.8	18.4	18.1	17.8
	2.2	25.6	24.0	22.8	21.8	21.0	20.3	19.7	19.2	18.7	18.3	17.9	17.5	17.2	16.9
	2.3	24.4	22.9	21.7	20.8	20.0	19.3	18.8	18.2	17.8	17.4	17.0	16.7	16.4	16.1
	2.4	23.3	21.8	20.7	19.8	19.1	18.5	17.9	17.4	17.0	16.6	16.3	15.9	15.6	15.4
	2.5	22.3	20.9	19.8	19.0	18.3	17.6	17.1	16.7	16.2	15.9	15.5	15.2	15.0	14.7
	2.6	21.3	20.0	19.0	18.2	17.5	16.9	16.4	16.0	15.6	15.2	14.9	14.6	14.3	14.1
	2.7	20.5	19.2	18.2	17.4	16.8	16.2	15.7	15.3	14.9	14.6	14.3	14.0	13.8	13.5
	2.8	19.7	18.5	17.5	16.8	16.1	15.6	15.1	14.7	14.4	14.0	13.7	13.5	13.2	13.0
	2.9	18.9	17.8	16.9	16.1	15.5	15.0	14.6	14.2	13.8	13.5	13.2	13.0	12.7	12.5
	3.0	18.2	17.1	16.2	15.5	15.0	14.5	14.0	13.6	13.3	13.0	12.7	12.5	12.3	12.0
	3.1	17.6	16.5	15.7	15.0	14.4	13.9	13.5	13.2	12.8	12.5	12.3	12.0	11.8	11.6
	3.2	17.0	15.9	15.1	14.5	13.9	13.5	13.1	12.7	12.4	12.1	11.9	11.6	11.4	11.2
	3.3	16.4	15.4	14.6	14.0	13.5	13.0	12.6	12.3	12.0	11.7	11.5	11.2	11.0	10.9
	3.4	15.9	14.9	14.2	13.5	13.0	12.6	12.2	11.9	11.6	11.3	11.1	10.9	10.7	10.5
	3.5	15.4	14.5	13.7	13.1	12.6	12.2	11.8	11.5	11.2	11.0	10.8	10.5	10.4	10.2
	3.6	14.9	14.0	13.3	12.7	12.2	11.8	11.5	11.2	10.9	10.7	10.4	10.2	10.0	9.9
	3.7	14.5	13.6	12.9	12.4	11.9	11.5	11.1	10.8	10.6	10.3	10.1	9.9	9.7	9.6
	3.8	14.1	13.2	12.5	12.0	11.5	11.2	10.8	10.5	10.3	10.0	9.8	9.6	9.5	9.3
	3.9	13.7	12.8	12.2	11.7	11.2	10.8	10.5	10.2	10.0	9.8	9.6	9.4	9.2	9.0
	4.0	13.3	12.5	11.9	11.3	10.9	10.6	10.2	10.0	9.7	9.5	9.3	9.1	8.9	8.8

腎臓専門医に
紹介し、
連携して治療する

腎臓専門医に紹介し、連携して治療する

- CKD ハイリスク群・CKD ステージ 1・CKD ステージ 2

CKD ステージ 4 腎臓専門医での治療が必要となる場合が多い
- CKD ステージ 3 腎機能低下に対する病態評価と経過観察を要する

CKD ステージ 5 腎臓専門医での治療が必要
- CKD ステージ 3 腎臓専門医への紹介が望ましい

CKD の定義	腎臓専門医紹介 3 項目
①尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか —特に蛋白の存在が重要—	次の場合は、腎臓専門医に紹介することが望ましい。
②GFR60ml/min/1.73m ² 未満	①0.5 g/g クレアチニン以上 *または 2 以上の蛋白尿
①②のいずれか、または両方が 3 か月以上持続する。	*随尿時においての尿中の〔蛋白/クレアチニン〕比が0.5以上を示す
	②eGFR50ml/min/1.73m ² 未満
	③蛋白尿と血尿がともに陽性 (1 以上)

図 3 eGFR 早見表 (a: 男性 b: 女性)

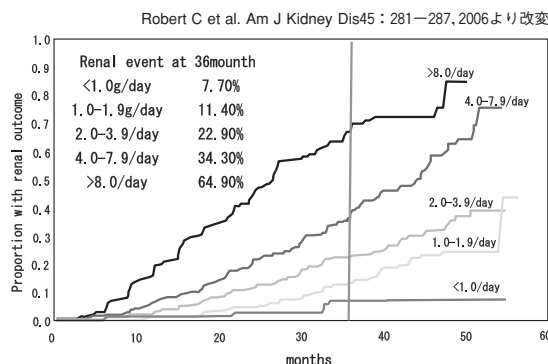


図4 IDNT研究のsub解析 尿蛋白と腎障害進展の関係

日量が推定するわけである。

例えば、随時尿で、尿蛋白 50mg/dℓ、Cr 50 mg/dℓであったとする。Cr 50mg/dℓから尿量は20dℓ/day (2 ℓ/day)と推定、このことから、尿蛋白は1000mg/g・Crとなる。成人男性なら、ほぼこれが1000mg/dayに相当するであろう。

4. eGFR (estimated glomerular filtration fraction) の利用

eGFRは単に腎機能の推移を正確に評価するために腎臓内科医のみが利用するわけではない。現在使用されているジギタリスを始め、種々の薬剤は腎排泄性である。例を挙げると、糖尿病症例への経口血糖降下薬、H₂ブロッカー、抗菌薬など枚挙にいとまがない。高齢者に多い帯状疱疹の治療薬であるアシクロビル、MRSAの特効薬のバンコマイシンも腎排泄性である。したがって、これらの薬剤を使用するにあたっては、eGFRに応じて、薬剤投与量の調節が必要である。実際の調節の仕方については、種々のガイドブックが出されているので、それらを参照していただきたい。

“緊急時にいちいち確認することが困難”との意見も聞かれるが、腎臓が悪くても初回投与時には十分な血中濃度を得るためには通常量が必要となる。初回投与後、腎機能が悪いと、排泄の遅延が起こるわけであるから、2回目以降の投与量を減らすか、投与間隔を延ばすかを考えればよいのである。初回投与から2回目投与までの間にガイドブックで確認をすれば、過剰投与は防げる。

もう一つの問題として、ヨード系造影剤も腎排泄性である。このため、腎機能障害時には造影剤の減量が必要である。腎機能障害時には通常、体重×5 (mℓ) [最大300mℓまで]÷s-Crを上限としている。Mc Cullough PAらの報告²⁾でも、急性腎不全、透析必要例の発生頻度は1000例あたり各々、144.6例、7.7例と極めて高率である。透析が必要となった症例は造影剤使用量 cutoff は100mℓ以下、Ccr 47mℓ/min以上では1例もなく、多変量解析でもそのリスクは糖尿病5.47倍とともに、造影剤使用量1.008倍であった。

ヨード系造影剤が注目される中、MRIのガドリニウム造影剤についてはあまり注目されていなかった。ついこの間まで、我々も造影CTが撮影できない腎不全症例に造影MRIを薦めていた。ところが最近、ガドリニウム(Gd)造影剤による新たな副作用、Nephrogenic systemic fibrosis (NSF) が報告されるようになった。

NSFは1997年に最初の症例報告がされた。2000年に腎疾患患者のみに発症する疾患として注目されるようになった³⁾。皮膚の腫脹、拘縮が数日～数週間続いた後、皮膚の肥厚により関節運動障害が生じ、重症例では歩行困難が生じる。肝、肺、筋肉、心にも影響がおよび、一部の症例は急速に進行して、合併症で死亡リスクが高まるのが特徴である。2006年、Gd投与の370例のうち13例がNSFを発症、非投与例400例では1例も発症しなかったことから、Gdの危険性が指摘された⁴⁾。現時点での確立された治療法はなく、その死亡率は20～30%と推測されるため、造影MRI検査にあたっては、推定GFRを算出して腎機能进行评估することが望ましいとされている。

eGFR30mℓ/min/1.73m²未満の場合、非造影MRI検査、単純CT、超音波検査などの検査で代替すべきで、eGFR30～60mℓ/min/1.73m²場合、Gd造影MRI検査による利益と危険性とを慎重に検討した上で、その使用の可否を決定すべきであると勧奨されている⁵⁾。

このように、推算GFRは日常臨床に広く利用できるものである。

5. CKD の治療

CKD の管理としてはまずは増悪因子の除去が挙げられる。たとえば、脱水 低血圧、心不全、高血圧、高カルシウム血症（ビタミンD製剤）、薬剤（NSAIDs、造影剤、腎排泄性薬剤の過剰投与）、不適切な食事（塩分過剰摂取）、加齢などがあげられる（表1）。

表1 CKD 発症あるいは腎障害進行のリスクファクター

高血圧
耐糖能異常、糖尿病
肥満、脂質異常症、メタボリック症候群（生活習慣病）
膠原病、全身性感染症
尿路結石、尿路感染症、前立腺肥大
慢性腎臓病の家族歴、低体重出産
過去の健診での尿所見異常、腎機能異常、腎形態異常の指摘
常用薬（NSAIDs、ビタミンD製剤など）、サプリメントなどの服用歴
急性腎不全の既往
喫煙
高齢
片腎、萎縮した小さい腎臓

日本腎臓学会誌 CKD 診療ガイドより改変

こんな症例を想像してほしい。

75歳の男性。既往歴として骨粗鬆症があり、A 整形外科で活性型ビタミンD、NSAIDs の処方を受けていた。また高血圧について B 内科で ACE 阻害薬を処方されていた。現病歴として昨日から発熱、食欲低下、尿量減少があり、血圧も低めであった。本日、高熱がでたので C 病院を受診し、感染症の focus を探るため、造影 CT を撮影した。

この症例では、75歳男性（高齢者）、活性型ビタミンD、NSAIDs、脱水、低血圧、造影CTと増悪因子のオンパレードである。いくつかの病院に受診しており、お互いの情報交換がないと起きそうな状況である。また、どの医療機関も EBM に従った正しい治療を行っているにも関わらず、最終的には医原性腎不全を作ってしまうことになる。

表2 CKD 症例に対する生活指導

水分の過剰摂取や極端な制限
食塩摂取量の基本は 6 g/day 未満
肥満の是正に努める
禁煙は進行抑制と心血管疾患の発生抑制のために必須
CKD stage 3 以上では、蛋白摂取制限（0.6～0.8 g/kg/day）
エネルギー量は 30～35 kcal/kg/day
飲酒はエタノール量として、男性 20～30 ml/day、女性 10～20 ml/day 以下

日本腎臓学会誌 CKD 診療ガイドより改変

CKD の治療としては第一に生活習慣の見直し（禁煙、減塩、肥満の改善）がある。減塩は 6 g/day が目標とされているが、これも先ほどの g・Cr を利用することでスポット尿からある程度の塩分摂取量が推定可能である（表2）。

次に血圧管理（130/80 mmHg 未満）であるが、血圧は緩徐に降圧することが必要で降圧薬としては ACE 阻害薬／ARB を第一としている。少量から開始、腎保護作用（尿蛋白の減少）があれば、副作用のない限り使用する。

第二選択薬としては、体液過剰があれば利尿薬を、心血管病のリスクが高ければ、Ca 拮抗薬、特に輸出動脈の拡張作用のあるものを考慮する。一般的に Ca 拮抗薬は糸球体輸入動脈を広げるため、糸球体への負担が増加しやすい。十分に血圧が低下すればよいが、そうでないと腎機能低下のリスクになってしまう。したがって Ca 拮抗薬も輸出動脈を拡張させ、糸球体への負担を下げる薬剤が選択される。

なぜ、腎臓内科医は ACE 阻害薬／ARB を選ぶのであろうか？

糸球体が減少すると、残された糸球体は予備能力を使い果たすまで過剰な仕事をこなす。ちょうど、残業、休日出勤をするサラリーマンのようである。しかし、この状態が続くと、糸球体はさらに荒廃していく。“過労死”状態である。ACE 阻害薬／ARB はこの糸球体高血圧を是正するので、残業、休日出勤がなくなり、糸球体は楽になる。“過労死”も減るわけである。前述した如く、尿蛋白

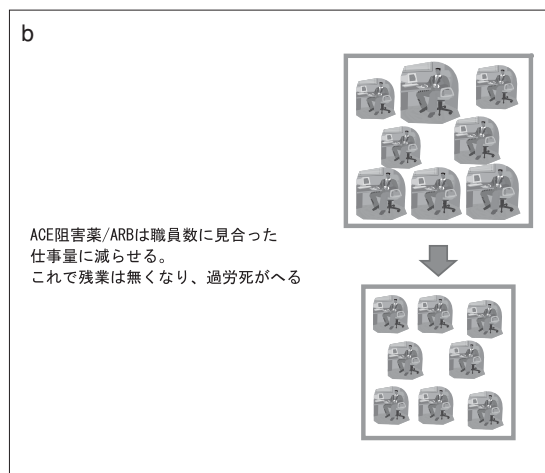
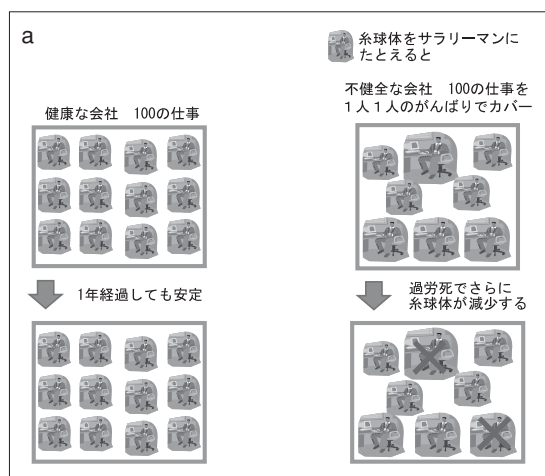


図5 なぜ、ACE阻害薬/ARBは腎臓によいか？

はこの腎臓（糸球体）の悲鳴であるから、腎臓の状態を評価するのに、“持ってこい”なわけである（図5a, b）。

しかし、ACE阻害薬/ARBも万能ではない。使用して当初、s-Crが上昇する症例があるが、30%以内の上昇であれば、これは腎臓の残業が減ったわけであるから問題視しない。しかし、50%以上上昇するようであれば、別の要因が隠れている可能性があり精査が必要となる（図6）。激しい減塩、利尿剤過剰投与・脱水で体液が減少している場合、腎血管病変（腎動脈狭窄、腎静脈血栓など）、高齢者の前立腺肥大などを否定する必要がでてくる。これらの要因が除去されれば、再

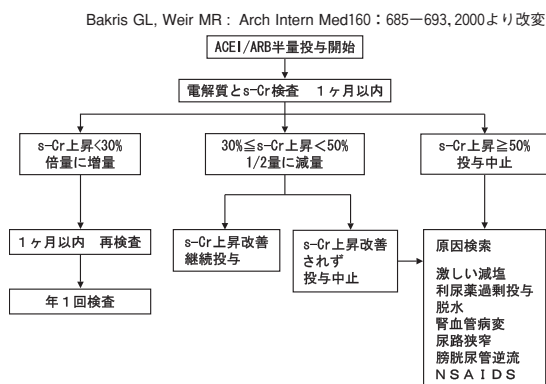


図6 慢性腎疾患症例に対するACE阻害薬/ARBの投与方法

度少量から始める。

ACE阻害薬/ARBでのs-Cr上昇は可逆的であり、中止すればもとに戻るのであり怖い。しかし、高K血症は不整脈の原因となり、死に至る場合もあるので注意が必要である。もともとACE阻害薬/ARBを最も使用したい対象である腎不全症例や糖尿病症例では高K血症を起こしやすい。ここに副作用として高K血症がある、ACE阻害薬/ARBを投与するのであるから注意が必要である。Bakris GLらは⁶⁾、代謝性アシドーシスを補正し、かつ食事によるカリウム制限をしても5.6mEq/ℓ以上の高K血症が存在したら、ACE阻害薬・ARBを中止すべきと警告している。

どのようなときにアシドーシスを疑うべきなのだろうか？ 血液ガスを採取することが最も望ましいが、一般臨床のなかでは頻回に行えるものではない。このような時にはNaとClの差（Na-Cl）をみてほしい。Na-Cl=重炭酸イオン+アニオンギャップと表わされる。通常、アニオンギャップは10程度で不変で、もしアニオンギャップが増加していれば、乳酸アシドーシス、ケトアシドーシス、末期腎不全など重篤な病態を考える必要がある。アニオンギャップは10程度で不変と考えると、重炭酸の正常値は25程度にて、Na-Clの正常値は35程度となる。このNa-Clが30を切っているようであれば必ず、代謝性アシドーシス

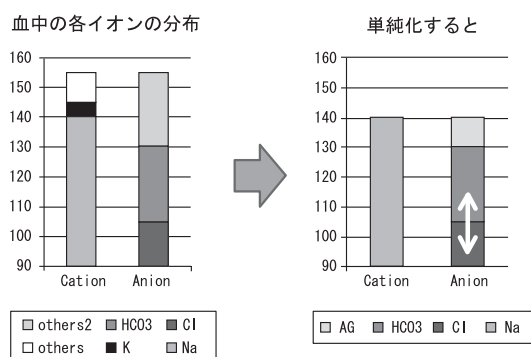


図7 Na-Clの意味

AGが一定とすれば、NaとClの差はHCO₃イオンの量と相関する。HCO₃イオンが減少すれば、Na-Clは減少、すなわち、代謝性アシドーシスの存在を意味する。

がある。このようなときには血液ガスを採取すべきであろう (図7)。

ACE阻害薬とARBを併用するような症例では、もうひとつ貧血に注意を払ってほしい。ACEI/ARBは共通してアンギオテンシンII産生抑制を介して、エリスロポエチン産生を抑制する。これ以外に、ACE阻害薬はAcSDKPを分解するACEを抑制することで骨髓抑制に働き、ARBはJak/Stat系シグナル抑制することでエリスロポエチン抵抗性を高めるなどの作用をもつので、ARB+ACE阻害薬併用では貧血を起こすことがある。

6. 腎臓専門医へのコンサルト

いつの段階で専門医へ紹介するのが望ましいのであろう? 従来、それに対して明確な基準を腎臓専門医側は示してこなかった。今回、CKD診療ガイドでは、初めてその基準を示し、以下のような症例を対象と示した。

1. 0.5g/g・Cr以上、またはテープ法で(++)以上
2. 蛋白尿、尿潜血がともに陽性
3. eGFR 50ml/min/1.73m²未満

新しいGFR推算式での推測では、尿蛋白陽性

またはeGFR<50ml/min/1.73m²を満たす症例は591万人(5.7%)と推測されている。しかし、腎臓内科専門医は3000名弱と少ないため、このすべての症例を管理することは不可能である。特殊な検査などを専門医が行い、日々の診療を地域の医療機関にお願いする必要がある。このためには専門医と地域医療機関の間で病診連携、病病連携を確立し、隙間のない治療を続ける必要性がある。

7. 愛知腎臓財団CKD対策協議会普及啓発部会の仕事

現在、愛知腎臓財団CKD対策協議会は医師会、薬剤師会、保健師会、栄養士会と共同して市民むけの共通の教育資料を作成、県民祭などへ積極的に参加し、普及啓発を行っています。

また、この中で、地域医療機関と基幹病院の間をつなぐ、CKDの診療マニュアルなどを作成することを目指しています。皆様のご協力を仰ぐことも多くなると思いますので、よろしくお願いいたします。

〔文 献〕

- 1) Atkins RC, Brigant EM, Lewis JB et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. Am J Kidney Dis 2005; 45: 281-287.
- 2) McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. Am J Med 1997; 130: 368-375.
- 3) Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM et al. Scleromyxoidema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. Lancet 2000; 356: 1000-1001.
- 4) Grobner T. Gadolinium—a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? Nephrol Dial Transpl 2006; 21: 1104-1108.
- 5) NSFとガドリニウム造影剤使用に関する合同委員会報告 腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン
- 6) Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? Arch Intern Med 2000; 160: 685-693