

初診時に腎機能障害を有する患者の腎予後に 関与する因子の検討

佐藤 祐二 藤元 昭一 山田 和弘 原 誠一郎
江藤 胤 尚

Analysis of factors affecting the course of renal disease progression in patients
with established renal insufficiency

Yuji SATO, Shouichi FUJIMOTO, Kazuhiro YAMADA, Seiichiro HARA, and Tanenao ETO

First Department of Internal Medicine, Miyazaki Medical College, Miyazaki, Japan

All renal diseases ultimately progress to end-stage renal disease after renal dysfunction develops except for acute renal failure or rapidly progressive glomerulonephritis. However, renal function can be preserved for long periods in patients with mild renal insufficiency. We examined the factors affecting the progression of renal disease in patients with established renal insufficiency. We enrolled 38 patients with renal insufficiency diagnosed at the first visit and who were followed up for at least 3 years. We retrospectively recorded all information relating to serum creatinine and blood pressure levels during the follow-up periods. The patients were categorized as group A (n=11), long-term renal survivors (at least 8 years), group B (n=22), short-term renal survivors (3 to 8 years) and others (n=5). Basal renal diseases were variable, and included IgA nephropathy, membranous nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis, hypertensive glomerulosclerosis, tubulo-interstitial disease and lupus nephritis. Except for the degree of urinary occult blood, no other clinical data obtained at the first visit differed between groups A and B. Overall blood pressure levels throughout the entire clinical course also did not differ between the two groups. However, mean blood pressure levels before serum creatinine had reached the level of 2.0 mg/dl were significantly lower in group A compared with group B (96 ± 7.8 vs. 103 ± 6.3 mmHg, $p < 0.05$). We considered that the serum creatinine level of the so-called "point of no return" might be 2.0 mg/dl. In conclusion, blood pressure should be strictly controlled before serum creatinine levels reach 2.0 mg/dl.

Jpn J Nephrol 2003 ; 45 : 372-377.

Key words : renal disease progression, blood pressure, point of no return, prognosis, renal dysfunction

はじめに

IgA 腎症をはじめ、多くの腎疾患において、その長期予後とそれに及ぼす因子の解析が行われてきた。原疾患、腎生検による組織所見、初診時の血清クレアチニン (SCr) 濃度、高血圧の合併、尿蛋白量の多寡などが予後に影響すると指摘されている。また、IgA 腎症は、当初言われていたより長期予後が悪いのではないかとの指摘もある。

しかし、なかには腎機能障害を有しながらも長期間腎機能が安定している症例を経験することがある。D'Amico ら¹⁾は、初診時には様々な腎組織所見を有し、高血圧もあり、SCr もやや上昇していたなかでも、長期に SCr が安定している IgA 腎症の一群を報告した。また、彼ら¹⁾は長期間安定した後急速に腎機能が悪化する IgA 腎症の一群があることも報告している。これらの観察から、IgA 腎症において、初期には予後を予測できないものの、ある一点

を越えると腎機能が後戻りできない、いわゆる point of no return (PNR) が存在すると提唱した。その SCr レベルは 1.5~3.0 mg/dl と推定している。Schölli ら²⁾ はドイツの IgA 腎症患者で検討し、PNR は SCr 3.0 mg/dl と報告した。わが国でも、吉村ら³⁾ が IgA 腎症患者で検討し、PNR は SCr 2.0 mg/dl と推定した。

このような PNR は果たして存在し、また他の腎疾患でも見られるのだろうか。われわれは、初診時すでに腎機能障害を有し、かつ、3 年以上末期腎不全 (ESRD) に至ることなく外来にて経過観察できた症例において、PNR の存在を検討した。さらに、腎機能障害の進展において影響する因子についても検討した。

対象および方法

対象は、初診時に腎機能障害を有し (SCr ≥ 1.3 mg/dl あるいは CCr < 75 ml/min)、かつ、当科外来にて 3 年以上 ESRD に至ることなく経過観察できた 38 症例である。腎臓の原疾患として、急性腎不全と急速進行性糸球体腎炎は除外した。

初診時の血圧、検尿所見、血液検査データ、および経時的に追跡できるデータとして、すべての SCr と血圧データを収集した。観察期間ごとに、すべての測定された SCr データをプロット後、その傾向を把握し、腎機能の変化に及ぼす因子を検討した。

結 果

横軸に観察期間、縦軸に SCr をプロットしたところ、Fig. 1 に示すように、8 年以上腎機能が保持された群 (A 群) 11 例、8 年未満で腎機能が悪化した群 (B 群) 22 例、その他の群 (3 年以上 8 年未満の観察期間で ESRD へ進展していない患者、C 群) 5 例に大きく分類できた。次に、Fig. 2 に SCr 値が 1.5 倍以上増加しなかった腎機能安定群 (Fig. 2 (I)) と、それ以上増加した腎機能悪化群 (Fig. 2 (II)) の SCr の推移を示した。グラフには以下の 3 点、すなわち、初診時、経過中 (安定群では SCr 値が経過の前後と比較して安定した時点、悪化群では SCr 値が最終的に 2.0 mg/dl 以下の時点かそれに近い時点)、および最終観察期 (最終の SCr が著明に高い場合はそれ以前の時期の SCr を代用) での SCr 値を用いた。Fig. 2 (I) に示す安定群 (n=8) の最終観察期間は 81.3 ± 43.7 カ月 (mean $\pm$ SD) であり、これらの患者は最終的に SCr 値が 2.0 mg/dl 以下で経過した。

Table 1 に A, B, C 群の症例のまとめを示す。性、年齢、初診時 SCr は 3 群間で有意差を認めなかった。腎臓の基礎疾患は Table 1 に示すごとく、IgA 腎症、膜性腎症、巣状糸球体硬化症、高血圧性腎硬化症、慢性腎炎症候群、ループス腎炎、間質性腎炎、その他、などと多彩であった。使用された薬剤や併発症については A, B 群間で有意差は認めなかった。

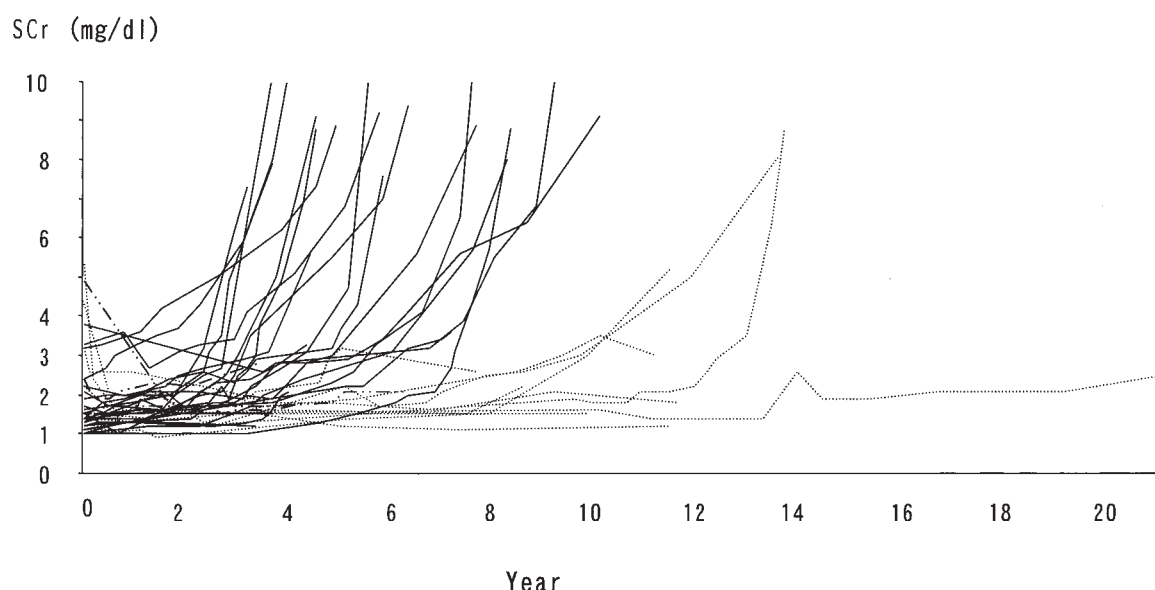


Fig. 1. Time course of SCr levels

(.....) : group A, long-term survivors, (—) : group B, short-term survivors, (---) : group C, others

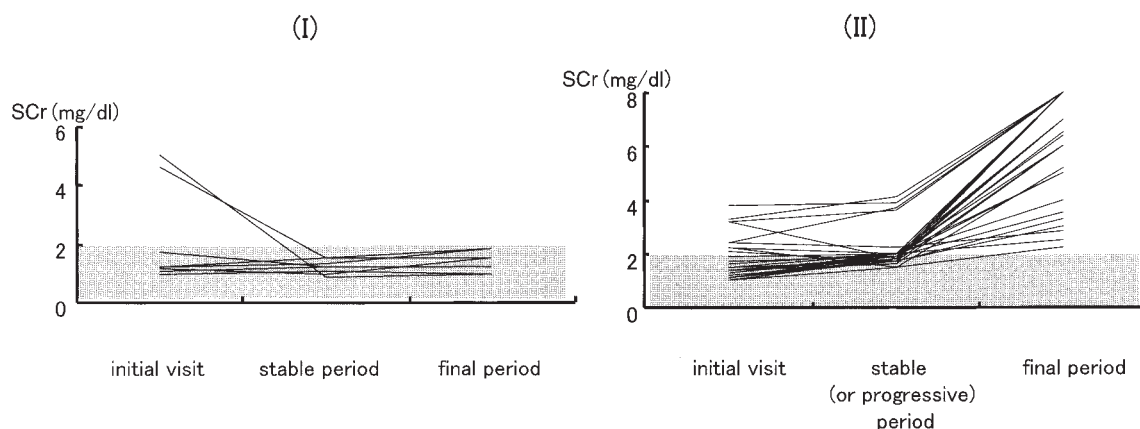


Fig. 2. Time course of SCr levels at the points initial visit, stable or progressive period and final period

(I) : Patients with stable renal function (n=8), including IgA nephropathy 1, membranous nephropathy 1, focal segmental glomerulosclerosis 2, hypertensive nephrosclerosis 1, lupus nephritis 1, tubulo-interstitial nephritis 1 and chronic glomerulonephritis 1. Final period from the initial visit were varied as 40~139 months (81.3 ± 43.7 , mean $\pm$ SD).

(II) : Patients with worsening renal function (n=30)

Table 1. Patient's characteristics

Group	A	B	C	
Number	11	22	5	
Sex (male)	6	17	4	
Age (mean)	43.2	41.2	47.8	ns
Initial SCr (mg/dl)	1.7	1.8	1.6	ns
Follow-up period (years, mean)	11.3 [#]	5.8 [#]	4.2	p<0.05
Basal renal diseases (No.)				p<0.05
IgA-N	0	7	1	
MN	2	1	1	
FGS	2	1	1	
Nscl	2	0	1	
CGN [biopsy(-)]	1	6	1	
lupus nephritis	1	3	0	
TIN	2	0	0	
others	0	3	0	
Drugs				
ACE-I	4 (36 %)	9 (41 %)	3 (60 %)	ns
ARB	4 (36 %)	3 (14 %)	1 (20 %)	ns
CCB	6 (55 %)	18 (82 %)	3 (60 %)	ns
β -blocker	4 (36 %)	9 (41 %)	0	ns
corticosteroid	5 (45 %)	7 (32 %)	1 (20 %)	ns
statin	5 (45 %)	9 (41 %)	2 (40 %)	ns
Complications (No.)				
hypertension	9 (82 %)	22 (100 %)	4 (80 %)	ns
hyperlipidemia	5 (45 %)	9 (41 %)	3 (60 %)	ns
diabetes mellitus	3 (27 %)	1 (5 %)	0	
CVD	0	1 (5 %)	0	
IHD	1 (9 %)	0	0	

Statistical analysis (Mann-Whitney U-test) was applied between group A and group B, except for basal renal diseases. Basal renal diseases are significantly different in Group A and B by χ^2 test. IgA-N : IgA nephropathy, MN : membranous nephropathy, FGS : focal segmental glomerulosclerosis, CGN : chronic glomerulonephritis, TIN : tubulo-interstitial nephritis, ACE-I : angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB : angiotensin II receptor blocker, CCB : calcium channel blocker, CVD : cerebrovascular disease, IHD : ischemic heart disease

Table 2. Initial clinical parameters

Group	A	B	C	
BMI	22.5	21.4	19.4	ns
SBP (mmHg)	147	146	144	ns
DBP (mmHg)	91	87	81	ns
MBP (mmHg)	110	107	102	ns
U-P	2.7	3.5	3.6	ns
U-OB	1.0 [#]	2.5 [#]	1.4	p<0.05 [#]
sAlb (g/dl)	3.4	3.5	3.6	ns
UA (mg/dl)	6.7	7.2	6.3	ns
T-C (mg/dl)	288	221	276	ns

Statistical analysis (Mann-Whitney U-test) was applied between group A and group B.

Paper tests of urine protein and urine occult blood were scored as follows: (−): 0, (±): 1, (I+): 2, (2+): 3, (3+): 4

BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic BP, MBP: mean BP, UP: urine protein, U-OB: urine occult blood, sAlb: serum albumin, UA: uric acid, T-C: total cholesterol

初診時の各種データを比較し Table 2 に示す。body mass index (BMI)、血圧、検尿所見、血清アルブミン、尿酸、総コレステロールを比較したところ、尿潜血の程度が B 群で A 群より有意に大であった。

初診時の断面におけるデータのなかから A 群と B 群の予後の差を予測することに寄与する因子は同定されなかった。そこで、経時的因子として血圧の予後に対する寄与について検討した。A 群対 B 群では収縮期血圧 (SBP) (130 ± 18 vs. 135 ± 15 mmHg, mean $\pm$ SD, ns)、拡張期血圧 (DBP) (82 ± 11 vs. 85 ± 11 mmHg, ns)、平均血圧 (MBP) (98 ± 13 vs. 101 ± 11 mmHg, ns) と有意差は認めなかった。そこで、SCr レベルで層別して A 群と B 群の血圧レベルを比較してみた (Fig. 3)。SCr 2.0 mg/dl 未満の段階での MBP は、A 群で有意に低値であった (96 ± 7.8 vs. 103 ± 6.3 mmHg, $p < 0.05$, Mann-Whitney U-test)。SCr 2.0 以上 3.0 mg/dl 未満のレベルでは両群間の MBP に有意差はなかった (100 ± 11.7 vs. 102 ± 9.6 mmHg, ns)。

さらに、初期の病期における血圧レベルにより層別し、腎機能の予後を Kaplan-Meier 法にて検討した。end-point は SCr が倍増した時点とした。初診時から 12 カ月目までの MBP の平均値で層別すると、MBP ≤ 103 mmHg の群で腎機能の予後は良好な傾向を示した (Fig. 4(I))。SCr < 2.0 mg/dl の時期での MBP の平均値で層別してみると、MBP ≤ 103 mmHg の群で腎生存率は有意に高いことが示された (Fig. 4(II))。なお、SCr < 2.0 mg/dl の時期で

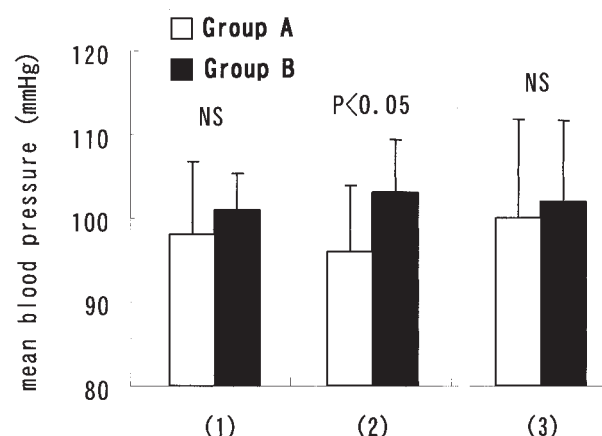


Fig. 3. Comparison of mean blood pressure levels between group A and B (long- and short-term survivors)

(1): Entire period, (2): period before SCr reached 2.0 mg/dl, (3): period between 2.0 and 3.0 mg/dl of SCr (Mann-Whitney U-test, mean $\pm$ SD)

の MBP ≤ 103 mmHg 群と MBP > 103 群の 2 群間で降圧剤の使用状況を比較してみたが、両血圧群間で有意差は認めなかった (それぞれ、Ca 拮抗剤 65 % vs. 88 %, ACE 阻害剤または angiotensin II 拮抗剤 60 % vs. 63 %)。

考 察

今回、初診時に腎機能障害を有し、かつ少なくとも 3 年以上経過観察できた症例のみを対象とした。腎障害の基礎疾患は様々であったが、糖尿病性腎症の症例は含まれなかった。これまで腎機能障害と高血圧の関連について、海外では多数症例の長期観察での解析が行われてきたが、同様な報告はわが国では見当たらない (北ら⁴⁾)。腎疾患のすべてにおいて、腎機能が進行性に悪化するわけではない。よって、今後、腎機能が確実に変化する可能性が高い症例をみるために、初診時にすでに腎機能障害を有する患者群を選んだ。また、短期観察例は除き、少なくとも 3 年以上観察できた症例のみを対象とした。したがって、本研究は症例数こそ少ないが、一例一例が大きな意味を持つと思われる。

日頃の診療のなかで、腎機能障害を有していながら数年にわたりその進行がなく、腎機能の安定している症例を経験することがある。それらの症例の SCr レベルは 1.5~2.0 mg/dl 前後であることが多い。これまで D'Amico ら¹⁾ は長年の IgA 腎症患者の観察から、IgA 腎症で腎機能悪化

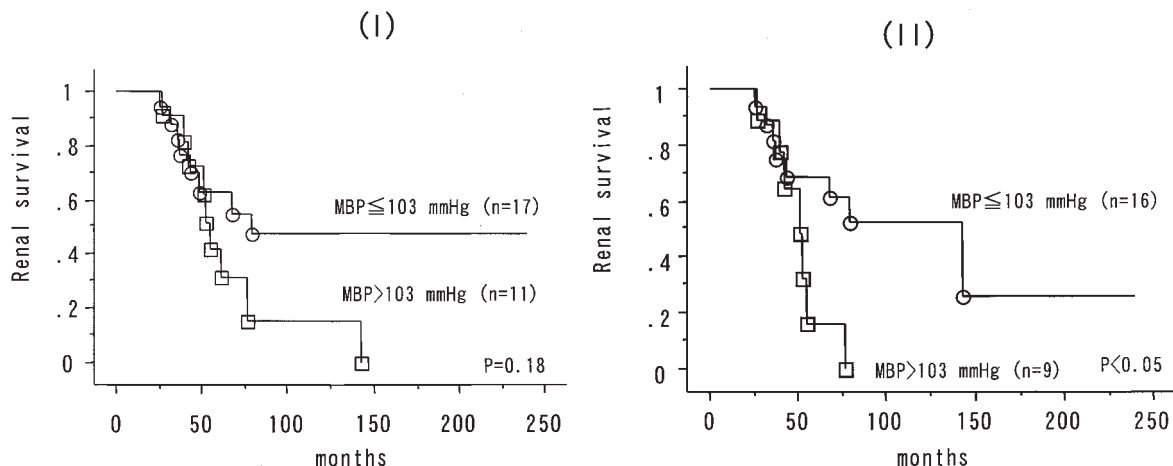


Fig. 4. Renal survival (endpoint, doubling serum creatinine) between 2 groups categorized as level of mean blood pressure (103 mmHg)

(I) : Patients with an average MBP under 103 mmHg, measured between the first visit and 12 months, tended to have better renal survival ($p=0.18$, Logrank test).

(II) : Patients with average MBP under 103 mmHg, measured until the serum creatinine level reached 2.0 mg/dl, had a significantly better renal survival ($p<0.05$, Logrank test).

の危険因子といわれている高血圧、初診時に SCr 高値を示しながら長期間腎機能が保持できた群、また逆に、長期間安定した後に急速に腎機能の悪化した群が存在することを報告した。彼らは、ある一点を越えると腎機能が後戻りできなくなる SCr レベル (PNR) が存在し、それを 1.5~3.0 mg/dl と推定した。ドイツ²⁾、わが国³⁾ の IgA 腎症患者でもそのレベルが検討され、それぞれ 3.0, 2.0 mg/dl と推定された。海外とわが国でやや値の違いが見られるのは、体格の差が一因である可能性が指摘される。そこで、本研究では IgA 腎症以外の腎疾患も含めて PNR が存在するかどうか、Fig. 2 より推定してみた。SCr 値が 1.5 倍以上増加しなかった患者群 ($n=8$) には、IgA 腎症、膜性腎症、巣状糸球体硬化症、高血圧性腎硬化症、ループス腎炎、間質性腎炎など種々の腎疾患が含まれているが、SCr 値は経過中 2.0 mg/dl 以下で推移した。その観察期間は平均 81 カ月と長期に及ぶものであり、これらのことから、腎機能障害を有しながら長期間腎機能が保持される上限の SCr レベル、すなわち PNR は 2.0 mg/dl と推定された。また、PNR は IgA 腎症以外の腎疾患でも存在することが示唆された。

D'Amico ら⁴⁾ は、臨床データや病理組織所見などからは初診時に長期間腎機能が安定する群と悪化する群を鑑別できなかったと述べている。われわれの症例でも、長期に腎機能が保持できた A 群と 8 年未満に腎機能が悪化した B 群間で、初診時のデータで尿潜血の程度以外に有意な予後予測因子を見出すことはできなかった。尿潜血について

は、B 群に IgA 腎症が多いことと関連すると推測される。A および B 群を構成する腎臓の基礎疾患には大きな違いがみられ、それが予後に影響した可能性は否定できない。特に、IgA 腎症は全例 B 群に属しており、かつ、臨床的に慢性腎炎症候群と診断された症例も B 群に多く属していた。後者のうち幾ばくかは IgA 腎症が含まれていると推測される。おそらく、IgA 腎症であるか否かが本研究の腎予後に大きな影響を与えていることは否定できない。

基礎疾患は変更不能な因子であるが、経時的に追跡できるデータ、例えば血圧は変更可能な因子である。そこで、血圧の動きと腎機能の関連について検討した。全経過でみると、両群の SBP, DBP, MBP レベルに有意差は見出せなかった。しかし、SCr レベルにより層別化してみると、SCr が 2.0 mg/dl 未満の時期の血圧は A 群で有意に低値であった。これは retrospective な観察結果である。そこで、さらに prospective な観点からの分析として、初診時からのすべてのデータで、12 カ月目までの血圧の平均 (MBP103 mmHg を境に層別) と、SCr < 2.0 mg/dl の時期での血圧の平均 (MBP103 mmHg を境に層別) で高低の 2 群間に分け、腎機能の予後を SCr の倍増を endpoint として検討した。どちらの層別化の場合においても MBP が低い群で腎機能が保持される傾向を認めた。つまり、PNR と思われる SCr レベルに達する前の血圧コントロールが腎機能の保持に特に重要であることを示す成績である。これまで、いくつかのメガトライアルで、高血圧は ESRD

進展への独立した危険因子で、血圧が高いほどそのリスクも高くなることが示されている⁵⁻⁹⁾。しかし、SCr 2.0 mg/dl 未満の時期における血圧コントロールの重要性を指摘した報告はみられない。われわれの研究は小規模ながら、腎機能障害を有する症例では、SCr が 2.0 mg/dl に達する前の段階における血圧の管理が極めて重要であることを示唆した点で有意義と考えられた。

まとめ

初診時に腎機能障害を有する患者の腎機能の推移を検討した。いわゆる“point of no return”は SCr 2.0 mg/dl と推定された。また、腎機能の長期保持のためには SCr 2.0 mg/dl に達する以前の血圧コントロールが重要であることが示唆された。

文 献

1. D'Amico G, Ragni A, Gandini B, Fellin G. Typical and atypical history of IgA nephropathy in adult patients. *Contrib Nephrol* 1993 ; 104 : 6-13.
2. Schödl U, Wastl U, Risler T, Braun N, Grabensee B, Heering P, Schollmeyer P, Zauner I, Stein G, Funfstuck R, Keller F. The “point of no return” and the rate of progression in the natural history of IgA nephritis. *Clin Nephrol* 1999 ; 52 : 285-92.
3. 吉村光弘, 中屋来哉, 伊勢拓之, 木田 寛. IgA 腎症の自然経過における point of no return. *日腎会誌(抄録)* 2002 ; 44 : 252.
4. 北 俊弘, 江藤胤尚. 腎性高血圧の降圧療法に関するわが国の臨床報告に関する検討. *臨床と研究* 2000 ; 77 : 331-6.
5. Zucchelli P, Zuccala A, Borghi M, Fusaroli M, Sasdelli M, Stallone C, Sanna G, Gaggi R. Long-term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency. *Kidney Int* 1992 ; 42 : 452-8.
6. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Herbert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifter JL, The Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. *Ann Intern Med* 1995 ; 123 : 754-62.
7. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 13-8.
8. Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, Fukiyama K. Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney Int* 1996 ; 49 : 800-5.
9. Herbert LA, Kusek JW, Greene T, Agodoa LY, Jones CA, Levey AS, Breyer JA, Faubert P, Rolin HA, Wan SR. Effect of blood pressure control on progressive renal disease in blacks and whites. *Hypertension* 1997 ; 30 : 428-35.