

臨床腎臓病学

菱田 明* 藤垣 嘉秀 安田日出夫 加藤明彦**

はじめに

この1年、慢性腎臓病(CKD)対策が大きく取り上げられている。その背景にはCKDが末期腎不全(ESRD)の大きな危険因子であること、CKDが心血管イベントの強い危険因子であること、CKDには治療法があること、などが背景にあるが、CKDが注目を集めるに従い、CKDの重要性を示唆するエビデンスもまた集積されつつある。

本稿では、CKDにおける心血管イベント、貧血、骨ミネラル代謝、および糖尿病性腎症の発症・進展抑制の分野でこの1年に臨床腎臓病学に関係して発表された論文を中心に紹介する。

CKDと心血管イベント

CKDはESRDの強い危険因子のみでなく、心血管イベントの強い危険因子であることから、医療政策上の優先課題とされている。従来、CKD患者の治療はESRDへの進行阻止が大きな目標であったが、CKD患者では、ESRDに進行するよりはるかに多くの患者が心血管イベントをきたして死亡していることが明らかになり、その対策が必要とされている¹⁾。CKDは蛋白尿もしくはGFRが60 mL/min/1.73 m²未満、の状態が3カ月以上続くものをいうが、アルブミン尿は全身の血管内皮障害の初期マーカーとして重要とされており、近年、さまざまな大規模臨床試験のサブグループ解析が行われている。その結果、糖尿病患者、高血圧患者、一般住民において、尿中アルブミン濃度が高値になるにつれて心血管死が増加することが明らかとなった。さらに、微量アルブミン尿においても、糖尿病患者や高血圧患者ばかりでなく、一般住民においても心血管イベント

の危険因子であることが報告されるようになってきた^{2,3)}。さらに、治療介入によって微量アルブミン尿を抑制することが、その後の心血管イベントの抑制に関連していることも示唆されるようになってきた⁴⁾。例えば、3,112人の65歳以上の高齢者について検討した報告では、正常アルブミン尿を維持した群と比べて微量アルブミンへ増加した群では2倍、顕正蛋白尿へ増加した群では3倍心血管イベントの発生数や全死亡率が高かった、と報告されている。この検討では、従来の心血管イベントの危険因子を補正した後も微量アルブミン尿への増加は有意な危険因子であった⁵⁾。Framingham studyで、高血圧や糖尿病でない1,568人に対する6年間の調査では、微量アルブミン尿と定義される基準以下のごく少ないアルブミン尿が心血管イベントの危険因子となると報告されている⁶⁾。

心血管イベントの危険因子となる古典的因子としては、高血圧、糖尿病、脂質異常、喫煙などがあるが、そのほかにCKD患者では貧血、高リン血症、副甲状腺機能亢進症、高ホモシステイン血症、炎症、交感神経機能亢進、血管内皮機能異常、酸化ストレスなど、多くの心血管イベントの危険因子を有していると考えられている⁷⁾。一酸化窒素(NO)は内皮由来血管拡張因子であり、抗血小板作用や細胞増殖抑制作用によって血管保護作用を有し、そのNOの生物学的活性の低下がCKDの内皮機能障害に関与すると考えられているが、近年、生体内でのNO合成阻害物質(asymmetric dimethyl-l-arginine: ADMA)が注目されている。慢性腎不全ばかりでなく、CKD stage 1の患者においても血中ADMAは高値であると報告されているが、Matsugumaraらは、5/6腎摘出ラットではADMA産生の増加と代謝の低下によりADMAが蓄積していること⁸⁾を報告した。このADMAの蓄積は、腎不全患者で心血管イベント、生命予後の独立危険因子であること⁹⁾が報告されているが、CKDにおける冠動脈の内皮障害のエビデンスはほとんどない。(担当：菱田 明, 安田日出夫)

糖尿病性腎症の発症・進展抑制

米国 Pima Indian の 2 型糖尿病の解析では、血圧・血糖コントロールの改善を中心とした介入により、1990 年以降の糖尿病性腎症による末期腎不全の減少が明らかとされ¹⁰⁾、米国全体でも糖尿病性腎症による末期腎不全は減少傾向となっている¹¹⁾。しかし、わが国の新規透析導入率 1 位の糖尿病性腎症による透析導入数は増加の一途をたどっているのが現状であり、そのほとんどを占める 2 型糖尿病性腎症の発症・進展を阻止することが重要課題である。

微量アルブミン尿の検出による早期腎症診断は重要であるが、この検出は必ずしも定期的に施行されておらず、世界的な問題となっている。全国規模の多施設横断的調査 (8,897 人) では、2 型糖尿病による早期腎症 (微量アルブミン尿 : 30 以上 300 未満 mg/g クレアチニン) は 31.6 %、顕性腎症以降が 10.5 % と報告され¹²⁾、この結果は、わが国でも微量アルブミン尿患者が多数存在することを明らかにした。一方、Steno-2 で早期腎症に対する集約的治療の有効性が示され¹³⁾、日本人においても早期腎症が寛解し得ることが Araki らにより報告された。微量アルブミン尿を呈する 2 型早期糖尿病性腎症患者の 6 年間の追跡調査で、微量アルブミン尿からの寛解率 50 % に対し、顕性蛋白尿への移行率が 28 % であることが示された。寛解導入には HBA_{1c} : 6.5 % 未満を目標としたコントロール、収縮期血圧 : 130 mmHg 未満を目標、レニン・アンジオテンシン系阻害薬を第一に使用、が重要因子であることが明らかとなっている¹⁴⁾。また、8 年の追跡調査の結果からは、微量アルブミン尿の寛解は心血管系イベントの予防に有用であることが明らかとなった¹⁵⁾。早期腎症への介入の有効性の確立の一方で、顕性腎症治療効果に対する大規模臨床試験でのエビデンスはなく、現在、DNETT-Japan (Diabetic Nephropathy Remission and Regression Team Trial) として進行中である。各ガイドラインよりさらに厳しい治療目標を設定したチーム医療による集約的治療が、顕性腎症進展抑制のみならず、寛解させうるかを検討するスタディとなっている。

糖尿病性腎症の発症・進展に関し、わが国から microinflammation とプロレニンが新たな成因として発信されている。近年、microinflammation が動脈硬化だけでなく腎症の進展に重要であることが示されてきた。2 型糖尿病患者では、活性化マクロファージから産生される IL-18 の血中・尿中濃度測定は血管の炎症を反映し冠動脈疾患の予測因子になること、また、アルブミン尿とも関連し腎症の予測因子にもなり得ること^{16,17)}が示唆されている。動物実験にお

いては、抗炎症作用を有する種々の薬剤 (スタチン、チアゾリジン誘導体、MMF、ミゾリピン、メトトレキサート、エリスロマイシン) による腎症の進展抑制効果が証明されており、臨床への応用が期待される。一方、プロレニンの関与についての報告もなされている。プロレニン (プロ) レニン受容体に結合すると、立体構造変化を介してプロテアーゼ活性を示し、アンジオテンシノーゲンをアンジオテンシン I に変換する。腎にも (プロ) レニン受容体の存在が証明されており、受容体拮抗薬としてのデコイペプチドを用いてプロレニンへの (プロ) レニン受容体の結合阻害をすることにより、糖尿病モデルラットの腎内アンジオテンシン I、II の低下と蛋白尿および糸球体硬化の抑制が示されている¹⁸⁾。アンジオテンシン変換酵素阻害薬が無効であるアンジオテンシン II 受容体欠損マウスを使った糖尿病モデルでの同様の検討では、アンジオテンシン II 抑制によらない腎内 MAPK 活性の低下と腎症発症の抑制が示され¹⁹⁾、腎症進展後のラットにおいても (プロ) レニン受容体拮抗薬はアンジオテンシン変換酵素阻害薬よりも有意な腎症進展抑制と改善効果をも期待できることが報告された²⁰⁾。このように、治療ターゲットの解明の進歩により、糖尿病性腎症の発症・進展抑制に対する新たな治療戦略が期待されている。(担当 : 藤垣嘉秀)

CKD における骨ミネラル代謝

CKD における骨ミネラル代謝異常は、骨病変のみならず、血管などの全身の石灰化を介し生命予後に影響することが明らかになっている。この 1 年間で、「腎性骨異常養症 (renal osteodystrophy : ROD)」という用語は骨生検で診断されうる骨病変に限って使われるようになり、その代わりに、全身性疾患としての「CKD に伴う骨ミネラル代謝異常 (CKD-MBD)」という用語が急速に広まった。2006 年の KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcomes) によると、CKD-MBD は、①カルシウム、リン、PTH、ビタミン D 代謝物の異常、②骨回転、骨ミネラル化、骨量、骨成長線、骨強度の異常、③血管あるいは軟部組織の石灰化、のうちの 1 つ以上を伴う全身性骨ミネラル代謝異常、と定義されている²¹⁾。現在、KDIGO では、PTH 測定法の標準化と CKD-MBD ガイドラインの作成が行われている。一方、日本では透析患者に限り、2006 年に「透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン」²²⁾が日本透析医学会より発表されている。

CKD-MBD 治療に関する進歩としては、新たなリン吸着

薬である炭酸ランタンと、ビタミン D 製剤のようにリン吸収を促進しない二次性副甲状腺機能亢進症治療薬のカルシミメティクス(塩酸シナカルセット)が、日本の臨床治験に登場したことがある。炭酸ランタンはカルシウムやアルミニウムを含まないリン吸着薬であり、臨床治験では炭酸カルシウムより少ない用量で同等の効果があることが観察されている。副作用としては、悪心、嘔吐、下痢などが報告されているが、認知症などに対する影響は示されていない²³⁾。一方、塩酸シナカルセットは副甲状腺のカルシウム受容体に直接作用し、PTH を強力に下げるとともに、骨吸収を抑制し、血清リンを低下させる²⁴⁾。両剤とも近く発売予定であり、CKD-MBD に対する新たな治療薬として期待される。(担当：加藤明彦)

CKD における貧血管理の動き

CKD における貧血との関連でこの 1 年で最も注目された話題は、2006 年末に 2 つの大規模研究から発表された「CKD 患者における目標ヘモグロビン(Hb)値」に関する議論である。CHOIR(Correction of Hemoglobin and Outcomes In Renal insufficiency)は約 1,500 例の保存期腎不全患者を対象とし、目標 Hb 値を従来値(10.5~11.0 g/dL)と高値(13.0~13.5 g/dL)に設定し、エリスロポエチン(EPO)を投与して生命予後などを比較した前向き調査である²⁵⁾。CREATE(Cardiovascular Risk reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin beta)は約 600 例の保存期腎不全患者を対象とし、目標 Hb 値を 11.5~12.5 g/dL と 13.5~15.0 g/dL の 2 群に分け、心血管系事故を一次アウトカムにした前向き調査である²⁶⁾。CHOIR 研究では、心不全による入院、心筋梗塞、脳卒中、死亡を組み合わせた複合一次アウトカムが高 Hb 群で有意に高率であった。一方、CREATE 研究では、心血管イベントの頻度は両群で差がなかった。その後の 9 試験・約 5,000 例を用いたメタ解析でも、高い Hb 値を目標に EPO を投与された群は低値群と比較し、全死亡のリスクが 1.17 倍高いという結果であった²⁷⁾。これらの報告では、いずれも本邦の用法・用量より高い Hb 値が設定されているものの、「CKD 患者の Hb 目標値に上限を定めることが必要である」ということを認識させた報告であった。

2007 年 7 月より、慢性血液透析患者を対象とし、新たにダルベポエチンが投与可能となった。ダルベポエチンは従来の EPO に 2 つの糖鎖が付くことにより、半減期が約 3 倍延長するため、投与間隔を空けられるなどの利点がある。

現在、2 型糖尿病 CKD 患者を対象とし、ダルベポエチンによる TREAT(Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy)試験²⁸⁾が進行しており、至適 Hb 値に対する新たな成果が期待される。

また、鉄代謝マーカーではヘプシジンが注目を集めた。肝臓で合成されるヘプシジンは、血漿中の鉄や体内貯蔵鉄によって刺激され、造血活性によって抑制される。したがって、ヘプシジンは細胞外液中の鉄濃度や体内鉄を一定に保つとともに、造血に必要な鉄を確保する働きをしている。最近、金沢医科大学の友杉ら²⁹⁾は表面増強レーザ脱離イオン化飛行時間質量分析(SELDI-TOF MS)を用い、血清ヘプシジン-25 の半定量法を確立した。血液透析患者では血清ヘプシジン-25 が上昇しているものの、腎性貧血や rHuEPO 抵抗性への関与については十分に解明されておらず、今後の研究成果が待たれる。(担当：加藤明彦)

おわりに

この数年、CKD に関する議論が高まり、今ある医療技術を実践に役立てることで CKD 患者を減らし、その結果として透析患者や心血管系イベントの減少を進めようとする動きが盛り上がっている。また、そうした盛り上がりを受けて、疫学調査の結果が次々と発表されるとともに、CKD の病態を理解し治療法を開発する動きが強まるという、良い意味での連鎖が起きている。こうした動きが今後も続くことを期待したい。

文 献

1. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber MA, Franklin S, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T. ALLHAT Collaborative Research Group. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 144: 172-180.
2. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1413-1418.
3. Culeton BF, Larson MG, Parfrey PS, Kannel WB, Levy D. Proteinuria as a risk factor for cardiovascular disease and mortality in older people: a prospective study. *Am J Med* 2000; 109: 1-8.
4. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K,

- Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Okin PM, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Snapinn SM, Aurup P. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy : the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003 ; 139 : 901-906.
5. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, Parikh NI, Meigs JB, Vasan RS, Wang TJ, Levy D, Fox CS. Cross-classification of microalbuminuria and reduced glomerular filtration rate : associations between cardiovascular disease risk factors and clinical outcomes. *Arch Intern Med* 2007 ; 167 : 1386-1392.
 6. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in non-hypertensive and nondiabetic individuals : the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005 ; 112 : 969-975.
 7. Zokkali C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors : An epidemiologic perspective. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 26-33.
 8. Matsuguma K, Ueda S, Yamagishi S, Matsumoto Y, Kaneyuki U, Shibata R, Fujimura T, Matsuoka H, Kimoto M, Kato S, Imaizumi T, Okuda S. Molecular mechanism for elevation of asymmetric dimethylarginine and its role for hypertension in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2176-2183.
 9. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, Cataliotti A, Bellanuova I, Fermo I, Frolich J, Boger R. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease : a prospective study. *Lancet* 2001 ; 358 : 2113-2117.
 10. Pavkov ME, Knowler WC, Bennett PH, Looker HC, Krakoff J, Nelson RG. Increasing incidence of proteinuria and declining incidence of end-stage renal disease in diabetic Pima Indians. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 1840-1846.
 11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Incidence of end-stage renal disease among persons with diabetes -- United States, 1990-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005 ; 54 : 1097-1100.
 12. Yokoyama H, Kawai K, Kobayashi M. Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. Microalbuminuria is common in Japanese type 2 diabetic patients : a nationwide survey from the Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group (JDDM 10). *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 989-992.
 13. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003 30 ; 348 : 383-393.
 14. Araki S, Haneda M, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Kashiwagi A, Koya D. Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005 ; 54 : 2983-2987.
 15. Araki S, Haneda M, Koya D, Hidaka H, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Chin-Kanasaki M, Uzu T, Kashiwagi A. Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2007 ; 56 : 1727-1730.
 16. Nakamura A, Shikata K, Hiramatsu M, Nakatou T, Kitamura T, Wada J, Itoshima T, Makino H. Serum interleukin-18 levels are associated with nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 2890-2895.
 17. Araki S, Haneda M, Koya D, Sugimoto T, Isshiki K, Chin-Kanasaki M, Uzu T, Kashiwagi A. Predictive impact of elevated serum level of IL-18 for early renal dysfunction in type 2 diabetes : an observational follow-up study. *Diabetologia* 2007 ; 50 : 867-873.
 18. Ichihara A, Hayashi M, Kaneshiro Y, Suzuki F, Nakagawa T, Tada Y, Koura Y, Nishiyama A, Okada H, Uddin MN, Nabi AH, Ishida Y, Inagami T, Saruta T. Inhibition of diabetic nephropathy by a decoy peptide corresponding to the "handle" region for nonproteolytic activation of prorenin. *J Clin Invest* 2004 ; 114 : 1128-1135.
 19. Ichihara A, Suzuki F, Nakagawa T, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M, Nabi AH, Nishiyama A, Sugaya T, Hayashi M, Inagami T. Prorenin receptor blockade inhibits development of glomerulosclerosis in diabetic angiotensin II type 1a receptor-deficient mice. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 1950-1961.
 20. Takahashi H, Ichihara A, Kaneshiro Y, Inomata K, Sakoda M, Takemitsu T, Nishiyama A, Itoh H. Regression of nephropathy developed in diabetes by (Pro) renin receptor blockade. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2054-2061.
 21. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G. *Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO)*. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy : a position statement from *Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO)*. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1945-1953.
 22. 日本透析医学会. 透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン. *透析会誌* 2006 ; 39 : 1435-1455.
 23. Altmann P, Barnett ME, Finn WF. SPD405-307 Lanthanum Carbonate Study Group. Cognitive function in Stage 5 chronic kidney disease patients on hemodialysis : no adverse effects of lanthanum carbonate compared with standard phosphate-binder therapy. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 252-259.
 24. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, Hercz G, Cunningham J, Abu-Alfa AK, Messa P, Coyne DW, Locatelli F, Cohen RM, Evenepoel P, Moe SM, Fournier A, Braun J, McCary LC, Zani VJ, Olson KA, Drüeke TB, Goodman WG. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1516-1525.
 25. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D. CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*

- 2006 ; 355 : 2085-2098.
26. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A. CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2071-2084.
27. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin : a meta-analysis. *Lancet* 2007 ; 369(9559) : 381-388.
28. Mix TC, Brenner RM, Cooper ME, de Zeeuw D, Ivanovich P, Levey AS, McGill JB, McMurray JJ, Parfrey PS, Parving HH, Pereira BJ, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Stehman-Breen C, Toto RD, Pfeffer MA. Rationale--Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) : evolving the management of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2005 ; 149(3) : 408-413.
29. Tomosugi N, Kawabata H, Wakatabe R, Higuchi M, Yamaya H, Umehara H, Ishikawa I. Detection of serum hepcidin in renal failure and inflammation by using ProteinChip System. *Blood* 2006 ; 108 : 1381-1387.