

特集：腎硬化症

腎硬化症の疫学・臨床

Epidemiology and clinical significance of nephrosclerosis

佐藤 博*¹ 杉山 斉*² 森永裕士*³ 横山 仁*⁴

Hiroshi SATO, Hitoshi SUGIYAMA, Hiroshi MORINAGA, and Hitoshi YOKOYAMA

はじめに

高血圧と腎障害との密接な関連は古くから知られるところであるが、そのなかでも高血圧が持続した結果として生じる「腎硬化症」の重要性が、昨今の高齢化社会とそれに伴う動脈硬化性疾患の増加に伴って年々クローズアップされている。

本稿では、この20年ほどの間に集積されてきた臨床疫学的研究の内容を紹介しながら、現在の腎疾患診療における腎硬化症の位置づけを改めて確認してみたい。

高血圧の頻度、そして腎硬化症の頻度

厚生労働省による国民健康・栄養調査や、NIPPON DATA 2010による調査結果などから、本邦における高血圧有病者数は約4,300万人(男性2,300万人、女性2,000万人)と推算されている¹⁻⁵⁾。また、年齢が進むほどに高血圧の頻度も上昇することが知られており、最も新しい調査によれば、40歳代までは男性でも全人口の30%以下、女性では20%以下の頻度にとどまるのに対して、50歳代以降は、男性の場合で40%以上となり、女性でも60歳以降は40%内外が高血圧となっている(図)⁶⁾。

しかしながら、高血圧に起因する臓器障害としての「腎硬化症」について、その発症頻度を具体的に示した臨床研究は必ずしも多くない。そのようななかで、国民健康保険・特定健診受診者データを対象とした熊本大学グループによる疫学調査が一つの参考資料になる。同グループが、

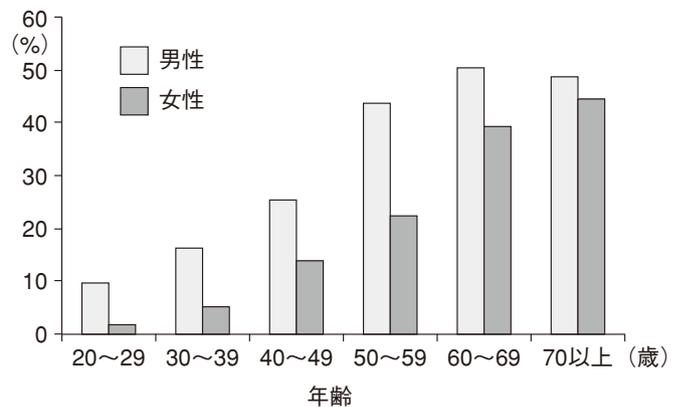


図 年齢別にみた高血圧の頻度(厚生労働統計協会編「国民衛生の動向2015/2016」による)(文献6より引用、改変)

延べ79,570人(40~74歳)にのぼる健診データを解析したところ、40歳代では1~2%であった腎硬化症の頻度が、年齢が進むとともに急激に増加し、70~74歳の年齢層では17.6%に達していた⁷⁾。また、経年的なデータチェックにより、毎年0.4~0.5%が新規に腎硬化症を発症していることが見出された。この研究における「腎硬化症」は、尿所見異常を伴わない腎機能低下例(eGFR<60mL/分/1.73m²)と定義されているため、粥状動脈硬化に伴う虚血性腎症、あるいは一部の尿細管間質性腎炎なども「腎硬化症」に紛れて存在する可能性に注意しなければならない。しかし、すべての腎機能低下例に対して腎生検による確定診断を行うことは現実的な方法ではないし、尿所見が正常ないしは軽微な異常にとどまる腎機能障害例で、なおかつ他の腎疾患の可能性が否定できる場合には、それをもって「腎硬化症」という臨床的診断のもとに経過をみていくのが従来からの一般的な対応の一つとなっている⁸⁾。「腎硬化症の頻度は40歳代では1~2%程度であり、加齢とともにその頻度が増加

*¹ 東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野 *² 岡山大学大学院医歯薬学研究科血液浄化療法人材育成システム開発学 *³ 岡山大学病院医療情報部 *⁴ 金沢医科大学腎臓内科学

して 70 歳以上の年齢層では 15%以上に及ぶ」、このような理解が一つの目安になると思われる。

高血圧によって末期腎不全に至る頻度

腎硬化症の発症頻度と同様に、高血圧と末期腎不全の発症率との関連を具体的に示した疫学研究も必ずしも十分なものではない。むしろ、高血圧だけでは進行性の腎障害は生じない⁹⁾という報告、あるいは、腎不全のない高血圧患者を対象とした前向き無作為研究のメタアナリシスで「治療群と対照群との間には腎機能低下度に有意差がない」とする報告¹⁰⁾や、「高血圧性腎硬化症による末期腎不全例の多くでは正しい診断がなされていない」とする報告^{11,12)}もある。

その一方で、多くの大規模臨床研究の結果は高血圧が末期腎不全の確実な危険因子になることを示しており、とりわけ母集団を特定の条件に絞った解析において、その傾向が一層顕著になる。1990年代までに米国などで行われた疫学的研究によって、男性のみ、あるいはアフリカ系アメリカ人に限定した場合や、糖尿病・尿路感染症の既往を有する場合などにおいて、高血圧に起因する末期腎不全を発症しやすくなることがすでに確認されている^{13~16)}。

それを裏返した条件、すなわち女性だけを母集団にした場合や、アフリカ系アメリカ人以外の白人やアジア人の場合についてはいくつかの議論があったが、2000年代以降、本邦の沖縄スタディなどにより、男性のみならず女性においても、そしてアフリカ系アメリカ人以外の人種であっても、高血圧の存在により末期腎不全の発症率、あるいは腎機能の低下率が高まることが次々に実証されている^{17~21)}。Tozawaらは、1983年の沖縄県の住民健診受診者 107,192人(男 51,122人、女 56,070人)を2000年末まで17年間にわたってフォローアップし、その調査期間中に透析導入が確認された400人(男 231人、女 169人)の臨床データを分析することによって、収縮期血圧、拡張期血圧の上昇が男女ともに末期腎不全発症の独立した危険因子となることを示している¹⁷⁾。

末期腎不全のなかで占める腎硬化症の頻度

日本透析医学会からの「わが国の慢性透析療法の現況」²²⁾によれば、透析導入患者の背景疾患は、2014年の場合で、糖尿病性腎症 43.5%、慢性糸球体腎炎 17.8%に次いで腎硬化症が 14.2%となっており、これらが三大主要疾患となっ

ている。このうち、糖尿病性腎症の頻度は2009年をピークに頭打ちの傾向があり、慢性糸球体腎炎は頻度・絶対数ともに明らかな減少を示しているのに対して、腎硬化症は、この20年以上にわたって少しずつながらも確実な増加を続けている。

透析導入患者の平均年齢が高いのも腎硬化症の特徴の一つである。同じく2014年の統計によれば、導入時平均年齢は糖尿病性腎症の67.2歳、慢性糸球体腎炎68.6歳に対し、腎硬化症は75.1歳という高齢になっている、この数値は、この3疾患内のみならず、すべての疾患別統計のなかでも第1位の高年齢である。

また、2014年末における累積患者数の統計においても、腎硬化症は、糖尿病性腎症 38.1%、慢性糸球体腎炎 31.3%に次ぐ第3位(9.1%)の地位を占め、さらにその平均年齢(74.0歳)において他疾患を凌駕する高年齢になっている。

腎生検のなかで占める腎硬化症の頻度

腎生検患者を母集団とした場合の腎硬化症の頻度については、2007年からシステムが稼働し始めた Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry (J-RBR/J-KDR)からの報告が貴重な参考資料になる^{23~25)}。

このうち、腎組織像が確認されている J-RBR の資料を基に、今回改めて腎生検数全体のなかで占める腎硬化症の割合をまとめた結果を表に示した。年ごとに多少の変動があるものの、本邦においては、腎生検中の腎硬化症の頻度は大体 3~5%程度で推移しているものと思われる。

また、2007年から2011年までの期間に腎生検が施行された65歳以上の症例についての分析結果を見ると、高血圧性腎硬化症と診断された96症例のうち、その70%強にあたる69症例が「慢性腎炎症候群」という臨床診断のもとに腎生検が行われていた²⁴⁾。臨床的に腎硬化症ではなく「腎炎」が疑われたからこそ腎生検が行われた、という selection bias の影響も加味されなくてはならないが、腎硬化症のなかには、ある程度以上の蛋白尿を伴う慢性腎炎的臨床像を呈する症例が相当数含まれていることに注意が必要であり、この病態解明が今後の課題の一つと考えられる。

腎硬化症の組織像にかかわる疫学的知見と、それに関連する最近の考え方

腎硬化症の腎生検組織標本を詳細に検討した Marcantonio, Fogoらの報告によれば、高血圧に起因する糸球体硬

表 腎硬化症の頻度(J-RBR : Japan Renal Biopsy Registry)

年	J-RBR 登録数	病理診断： 高血圧性腎硬化症
2007～2008	2,397	3.8%
2009	3,464	3.7%
2010	4,201	3.8%
2011	3,662	4.2%
2012	4,101	5.0%
2013	3,723	4.8%
2014	3,522	3.2%
計	25,070	4.1%

J-RBRでは、病理診断名として「病理診断1＝病因診断」と「病理診断2＝病型診断」の2項目を採用しているが、このなかでは、各担当医が臨床像を加味して「高血圧性腎硬化症」と診断した「病因診断」のほうが、より「腎硬化症」の実態を反映していると考えられることから、今回はその数値を示している。

化には、高血圧の重症度のみならず、人種や遺伝子学的背景、あるいは自動調節能を含む血行力学的因子や内分泌代謝機能、内在する免疫異常、さらには出生時体重やネフロン数の影響など、多くの原因が複雑に絡んでいる可能性がある^{26～28)}。

また、このことに関連して「高血圧性腎硬化症」という概念そのものがきわめて曖昧なままになっていることから、その定義を改めて見直すべき、という意見が提唱されている^{29,30)}。少なくとも、アフリカ系アメリカ人に好発する「糸球体硬化を伴う腎硬化症」と、細動脈硬化に続発する「虚血性腎症」は分けて捉えるべき、とする考え方であり、前者においては、アフリカ系アメリカ人の*APOLI*変異⁶⁾に代表されるように、患者個人が有する遺伝子変異あるいは遺伝子多型に関連して腎硬化症が発症・進行することが想定されている。Freedmanらは、つい最近発表された論文で、「高血圧性腎硬化症」という名称を使用することは止め、代わりに「gene-based glomerulosclerosis」と「arteriolar nephrosclerosis」の2種類に分けて疾患概念を整理していくことの必要性を主張している³⁰⁾。いずれにしても、今後は、進行性腎障害の診療にあたって、遺伝学的な背景も念頭におきながら経過をみていくことが重要になっていく可能性がある。

おわりに

2000年以前までは米国あるいはその周辺における疫学調査の報告が主体であったが、本邦においても、この10年ほどの間に慢性腎臓病に関する疫学的研究が急速な展開を

遂げている^{20,21,31～34)}。それらの成果として、高血圧治療の進歩にもかかわらず、腎硬化症自体の頻度は決して減少していないことが明らかになり、末期腎不全の原因疾患として、あるいは心血管系疾患の基礎疾患としての重要性について、これまで以上に認識が高まってきている。降圧目標レベルの設定や、降圧薬の種類・用量の選択、あるいは腎硬化症の発症・進展にかかわる因子・背景の検索、さらには腎機能障害の進展を予防するための方策など、未解決の問題が山積するなか、これまでの臨床データを系統立てて整理する後ろ向き研究、そして症例を正確に登録したうえで行う前向き調査などの臨床疫学的研究が、今後ますます重要性を増していくと思われる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 厚生労働省. 平成 22 年国民健康・栄養調査報告. 2012.
2. 厚生労働省. 平成 24 年国民健康・栄養調査結果の概要. 2014.
3. 三浦克之(研究代表者). 厚生労働省科学研究費補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業「2010 年国民健康栄養調査対象者の追跡開始(NIPPON DATA 2010)と NIPPON DATA 80/90 の追跡継続に関する研究」平成 24 年度総括・分担研究報告書. 2013.
4. Miura K, Nagai M, Ohkubo T. Epidemiology of hypertension in Japan. *Circ J* 2013 ; 77 : 2226-2231.
5. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編. 高血圧治療ガイドライン 2014. 日本高血圧学会, 東京: ライフサイエンス出版, 2014.
6. 厚生労働統計協会. 国民衛生の動向 2015/2016. 2015.
7. Shiraiishi N, Kitamura K, Kohda Y, Iseki K, Tomita K. Prevalence and risk factor analysis of nephrosclerosis and ischemic nephropathy in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol* 2014 ; 18 : 461-468.
8. Szwed JJ. Urinalysis and clinical renal disease. *Am J Med* 1980 ; 46 : 720-725.
9. Tomson CR, Petersen K, Heagerty AM. Does treated essential hypertension result in renal impairment? A cohort study. *J Hum Hypertens* 1991 ; 5 : 189-192.
10. Hsu C.Y. Does treatment of non-malignant hypertension reduce the incidence of renal dysfunction? A meta-analysis of 10 randomised, controlled trials. *J Hum Hypertens* 2001 ; 15 : 99-106.
11. Schlessinger SD, Tankersley MR, Curtis JJ. Clinical documentation of end-stage renal disease due to hypertension. *Am J Kidney Dis* 1994 ; 23 : 655-660.
12. Zarif L, Covic A, Iyengar S, Sehgal AR, Sedor JR, Schelling J. Inaccuracy of clinical phenotyping parameters for hypertensive nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 : 1801-1807.
13. Perry HM Jr, Miller JP, Fornoff JR, Baty JD, Sambhi MP, Rutan

- G, Moskowitz DW, Carmody SE. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 1995 ; 25 : 587-594.
14. 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 : 13-18.
 15. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Stamler J. End-stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings. *JAMA* 1997 ; 277 : 1293-1298.
 16. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, Lecordier L, Uzureau P, Freedman BI, Bowden DW, Langefeld CD, Oleksyk TK, Uscinski Knob AL, Bernhardt AJ, Hicks PJ, Nelson GW, Vanhollebeke B, Winkler CA, Kopp JB, Pays E, Pollak MR. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science* 2010 ; 329 : 841-845.
 17. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Kinjo K, Ikemiya Y, Takishita S. Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women. *Hypertension* 2003 ; 41 : 1341-1345.
 18. Vupputuri S, Batuman V, Muntner P, Bazzano LA, Lefante JJ, Whelton PK, He J. Effect of blood pressure on early decline in kidney function among hypertensive men. *Hypertension* 2003 ; 42 : 1144-1149.
 19. Reynolds K, Gu D, Muntner P, Kusek JW, Chen J, Wu X, Duan X, Chen CS, Klag MJ, Whelton PK, He J. A population-based, prospective study of blood pressure and risk for end-stage renal disease in China. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1828-1835.
 20. Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, Takahashi H, Ohba S, Shiigai T, Narita M, Koyama A. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population, a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 159-166.
 21. Hirayama A, Konta T, Kamei K, Suzuki K, Ichikawa K, Fujimoto S, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Tsuruya K, Kimura K, Narita I, Kondo M, Asahi K, Kurahashi I, Ohashi Y, Watanabe T. Blood pressure, proteinuria, and renal function decline, associations in a large community-based population. *Am J Hypertens* 2015 ; 28 : 1150-1156.
 22. 政金生人, 中井 滋, 尾形 聡, 木全直樹, 花房規男, 濱野高行, 若井建志, 和田篤志, 新田孝作. わが国の慢性透析療法の実況(2014年12月31日現在). *日透析医学会誌* 2015 ; 49 : 1-34.
 23. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, Nishi S, Tsuruya K, Kiyomoto H, Iida H, Sasaki T, Higuchi M, Hattori M, Oka K, Kagami S, Nagata M, Kawamura T, Honda M, Fukasawa Y, Fukatsu A, Morozumi K, Yoshikawa N, Yuzawa Y, Matsuo S, Kiyohara Y, Joh K, Taguchi T, Makino H. Committee for Standardization of Renal Pathological Diagnosis and Working Group for Renal Biopsy Database, Japanese Society of Nephrology, Tokyo, Japan. Japan Renal Biopsy Registry : the first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15 : 493-503.
 24. Yokoyama H, Sugiyama H, Sato H, Taguchi T, Nagata M, Matsuo S, Makino H, Watanabe T, Saito T, Kiyohara Y, Nishi S, Iida H, Morozumi K, Fukatsu A, Sasaki T, Tsuruya K, Kohda Y, Higuchi M, Kiyomoto H, Goto S, Hattori M, Hataya H, Kagami S, Yoshikawa N, Fukasawa Y, Ueda Y, Kitamura H, Shimizu A, Oka K, Nakagawa N, Ito T, Uchida S, Furuichi K, Nakaya I, Umemura S, Hiromura K, Yoshimura M, Hirawa N, Shigematsu T, Fukagawa M, Hiramatsu M, Terada Y, Uemura O, Kawata T, Matsunaga A, Kuroki A, Mori Y, Mitsuiki K, Yoshida H. Renal disease in the elderly and the very elderly Japanese : analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16 : 903-920.
 25. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, Nishi S, Tsuruya K, Kiyomoto H, Iida H, Sasaki T, Higuchi M, Hattori M, Oka K, Kagami S, Kawamura T, Takeda T, Hataya H, Fukasawa Y, Fukatsu A, Morozumi K, Yoshikawa N, Shimizu A, Kitamura H, Yuzawa Y, Matsuo S, Kiyohara Y, Joh K, Nagata M, Taguchi T, Makino H, Committee for Standardization of Renal Pathological Diagnosis and Committee for Kidney Disease Registry, Japanese Society of Nephrology, Japan. Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry : Committee report for 2009 and 2010. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17 : 155-173.
 26. Fogo A. Mechanisms in nephrosclerosis and hypertension-beyond hemodynamics. *J Nephrol* 2001 ; 14 (Suppl 4) : S63-69.
 27. Marcantoni C, Ma LJ, Federspiel C, Fogo AB. Hypertensive nephrosclerosis in African Americans versus Caucasians. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 172-180.
 28. Marcantoni C, Fogo AB. A perspective on arterionephrosclerosis from pathology to potential pathogenesis. *J Nephrol* 2007 ; 20 : 518-524.
 29. Meyrier A. Nephrosclerosis : a term in quest of a disease. *Nephron* 2015 ; 129 : 276-282.
 30. Freedman BI, Cohen AH. Hypertension-attributed nephropathy : what's in a name? *Nat Rev Nephrol* 2016 ; 12 : 27-36.
 31. Imai E, Matsuo S, Makino H, Watanabe T, Akizawa T, Nitta K, Imuro S, Ohashi Y, Hishida A. Chronic Kidney Disease Japan Cohort study : baseline characteristics and factors associated with causative diseases and renal function. *Clin Exp Nephrol* 2010 ; 14 : 558-570.
 32. Nakayama M, Sato T, Miyazaki M, Matsushima M, Sato H, Taguma Y, Ito S. Increased risk of cardiovascular events and mortality among non-diabetic chronic kidney disease patients with hypertensive nephropathy : the Gonryo study. *Hypertens Res* 2011 ; 34 : 1106-1110.
 33. Suzuki H, Kobayashi K, Ishida Y, Kikuta T, Inoue T, Hamada U, Okada H. Patients with biopsy-proven nephrosclerosis and moderately impaired renal function have a higher risk for cardiovascular disease : 15 years' experience in a single, kidney disease center. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2015 ; 9 : 77-86.
 34. Yamamoto T, Nakayama M, Miyazaki M, Matsushima M, Sato T, Taguma Y, Sato H, Ito S. Relationship between low blood pressure and renal/cardiovascular outcomes in Japanese patients with chronic kidney disease under nephrologist care : the Gonryo study. *Clin Exp Nephrol* 2015 ; 19 : 878-886.