

第135回日本医学会シンポジウム

腎と全身疾患

—CKDをめぐる最近の話題—

期日 平成20年12月4日（木）

会場 日本医師会館

日 本 医 学 会

第135回日本医学会シンポジウム

腎と全身疾患—CKDをめぐる最近の話題—

日 時：平成20年12月4日(木) 13:00~17:00

場 所：日本医師会館 大講堂

〒113-8621 東京都文京区本駒込2-28-16

TEL 03-3946-2121(代)

(司会) 富 野 康日己 (順天堂大・腎臓内科学)

伊 藤 貞 嘉 (東北大・腎・高血圧・内分泌学)

13:00 開会の挨拶 高 久 史 磨 (日本医学会長)

(座長) 富 野 康日己

13:05 序論：なぜ今CKDが注目されているのか—わが国のCKD対策のあゆみと今後の展望—

榎 野 博 史 (岡山大・腎・免疫・内分泌代謝内科学)

13:15 1. CKD診療ガイドと日本人のGFR推算式

松 尾 清 一 (名大・腎臓内科学)

13:40 2. 心血管イベントとアルブミン尿の重要性

柏 原 直 樹 (川崎医大・内科学(腎))

(座長) 榎 野 博 史

14:05 3. 糖尿病性腎症対策の最近の知見

鈴 木 芳 樹 (新潟大・保健管理センター)

14:30 4. 高血圧とCKD

木 村 玄次郎 (名市大・心臓・腎高血圧内科学)

(座長) 伊 藤 貞 嘉

14:55 5. 腎炎・ネフローゼ・血管炎

今 井 圓 裕 (大阪大・老年・腎臓内科学)

15:20 6. 地域医療連携とCKD重症化予防のための戦略研究(FROM-J)

山 縣 邦 弘 (筑波大・腎臓病態医学)

15:45 休 憩

15:55 総 合 討 論

16:55 閉会の挨拶

矢 崎 義 雄 (日本医学会副会長)

17:00 終 了

第135回日本医学会シンポジウム組織委員

富 野 康 日 己 伊 藤 貞 嘉 槇 野 博 史

1. CKD診療ガイドと日本人のGFR推算式

松尾 清一

名古屋大学大学院医学系研究科 腎臓内科学

CKD患者は20歳以上の人口で約13%を占める。そのため日常診療で遭遇する可能性の高い疾患であり、腎臓専門医とかかりつけ医あるいはコ・メディカルスタッフとの医療連携は必須である。日本腎臓学会はCKD診療の標準化を進め、医療連携を促進するためのツールとしてCKD診療ガイドを刊行した。このガイドはCKDに関する日本人のエビデンスが未だ十分存在しないために、とりあえず腎臓専門医のコンセンサスという形で公表されている。現在、日本人のエビデンスをふまえながら、より完全なガイドライン作りが進行中である。すでに刊行された診療ガイドには、CKDの定義とステージ分類、CKD対策の重要性、CKDの診断と検査、フォローアップ、腎臓専門医への紹介基準、治療法、腎機能障害患者への薬物投与など日常診療に必要な指針が具体的に示されている。日本腎臓学会が意図したとおり、現在CKD診療の

様々な場面で活用されている。

さて、CKDの診断には尿検査(尿蛋白チェック)とGFR(糸球体濾過量)の測定が必須である。このうち、GFRはイヌリンクリアランスで直接測定可能であるが、手技が煩雑であるため、通常は血清クレアチニン値、年齢、性別から計算式で求める。このようにして推算したものはeGFR(estimated GFR)と呼ばれ、世界中で広く使用されるようになってきている。米国で2002年に作成され、その後改訂されたMDRD簡易式は最もよく普及している推算式であるが、日本人に適用した場合には日本人係数をかけても正確ではなかった。そこで日本腎臓学会は日本人向けの新しい式を作成するプロジェクトを実施し、新しい日本人用の推算式を公表した。これにより、様々な臨床疫学的研究の促進や、日常診療における腎機能の指標としてのGFRの普及などが期待される。

2. 心血管イベントとアルブミン尿の重要性

柏原 直樹

川崎医科大学 内科学(腎)

軽度腎機能低下や検尿異常が腎不全への進行リスクだけを意味するのではなく、心血管イベント発症の強力なリスクであることが判明している。成因を問わず腎障害を予防し、早期発見し介入するために慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease: CKD)という疾患概念が提唱された。

CKDの定義の中でも心血管イベント発症のリスク因子として確立されているのは、GFR 60 ml/min以下の濾過率低下とアルブミン尿・蛋白尿の二つである。とりわけアルブミン尿や蛋白尿は腎障害のマーカーであるのみならず、心血管イベントの独立した危険因子であることが証明されている。通常の試験紙法で検出しえない少量のアルブミン尿を微量アルブミン尿と呼ぶが、アルブミン尿と蛋白尿は量的な相違だけを意味するのではなく、その成因、臨床的意義が異なり、質的に異なる病態と理解されつつある。すなわち蛋白尿は心血管病リスク因子であると同時に腎障害進行のリスク因子でもある。一方アルブミン尿は心血管イベント発症のリスク因子ではあるが、少なくとも直近に生じうる腎不全リス

ク因子ではない。さらに「微量アルブミン尿」で定義される正常値以下の少量域(超微量アルブミン尿)から、尿中にアルブミン排出を認めると、その排泄量に依存してほぼ直線的に心血管病リスクが高じることが示されている。さらにアルブミン尿を減少させることで、心血管イベント発症リスクが低減しうることが示され、治療の指標となりうることが示唆されている。アルブミン尿は「軽度の蛋白尿」に過ぎないという認識をあらため、その正常値、定義をも見直す必要がある。

高血圧、糖尿病、肥満、メタボリックシンドローム、喫煙等がアルブミン尿出現の成因に関与している。さらにその基盤にはこれらの病態に共通して関与しているレニン-アンジオテシン系(RAS)活性化、インスリン抵抗性、交感神経系活性化が、アルブミン尿出現の成因を形成している。CKD治療においては生活習慣の修正が一義的に重要である。薬物療法としては、RAS阻害薬がアルブミン尿を減少させ、同時に心血管病リスクを軽減させることが示されている。

3. 糖尿病性腎症対策の最近の知見

鈴木 芳樹

新潟大学保健管理センター

糖尿病性腎症(腎症)は、CKDの原疾患のうち、慢性腎不全に至る最大のものである。エビデンスの集積による診療ガイドラインが各国から発表され、幾つかの重要な大規模臨床試験も進行中である。

診断については、尿検査とeGFRなどにより、CKDの診断とステージ分類を行う。微量アルブミン尿は、午前中の随時尿を用いた尿中アルブミン・クレアチニン比が30mg/gCr以上であるが、腎症病期分類では早期腎症とする一方で、CKDステージ分類では1～3(4)の場合がある。2型糖尿病では診断時から、少なくとも1年に1回の微量アルブミン尿の測定が推奨されるが、蛋白尿と同様に実施率は低い。

治療については、腎保護と心血管系イベント予防を目的とする。長期的にはeGFRの低下抑制が重要であるが、微量アルブミン尿や蛋白尿の減少が期待できる時代となった。血糖・血圧・脂質などの目標値が、推奨される治療法と共に提示されている。血糖管理は、HbA1cで6.5%未満が目標で、最近のADVANCE試験でもHbA1cが

7.3%の標準治療と比較して6.5%の強化療法の5年間で、腎症の発症や悪化が21%低下すると報告された。ACCORD試験では、血糖管理の注意点として、急速にHbA1cを下げない、低血糖を少なくする、体重を増加させないことなどが示唆されている。血圧管理は、130/80(尿蛋白1g/日以上は125/75)mmHg未満が推奨されている。ACE阻害薬あるいはAR拮抗薬が第一選択であるが、両者併用やより強力なRAAS抑制の有効性については一定の見解が得られていない。脂質管理は、statinの使用で心血管系イベントが抑制されることから、腎症ではLDL-Cを指標とした積極的な管理が必要である。これらの目標値の達成は必ずしも容易でなく十分でないことが問題であるが、STENO2試験を代表とする集約的治療により、腎症に対する優れた効果が得られると考えられる。

【キーワード】

糖尿病性腎症，病期・ステージ分類，血糖・血圧・脂質管理，集約的治療

4. 高血圧とCKD

木村 玄次郎

名古屋市立大学大学院医学研究科 心臓・腎高血圧内科学

高血圧性疾患の中で、脳卒中や心臓病は減少に転じているにもかかわらず、末期腎不全だけは、日米ともにこの15年間で約3倍に急増している。その1つの大きな理由として、腎臓は正常なときでさえ高い圧を掛けて濾過を営む臓器であるから、CKDがあれば更に高い血圧を掛ける必要があると考えられてきた時代背景があげられる。しかし、これは短期的効果に基づいた考え方であり、長期的には積極的降圧によって腎糸球体に対する負荷を軽減してこそCKDの進行を抑制できることが明らかにされた。

しかも、降圧薬の種類によっても糸球体血圧に対する効果が異なり、レニン-アンジオテンシン(RA)系抑制薬には全身血圧とは無関係に糸球体血圧を低下させる作用 beyond blood pressure lowering の存在が想定されている。これに対して、Ca拮抗薬は積極的に全身血圧を下げた場合に比べて

血圧低下に依存した腎保護作用が発揮される。RA系抑制薬による積極的降圧も、基礎疾患が糸球体血圧の上昇する疾患か否かによって適応が異なるのは当然である。また、RA系抑制薬に上乘せする併用薬も更に糸球体血圧を低下させ得るかを考慮する必要がある。

これまでCKDは、不可逆性の進行過程を辿るという概念が腎臓病学の常識であった。しかし最近では、RA系抑制薬によって積極的な降圧を達成すれば、特に糖尿病性腎症では回復可能であるという考え方に転じている。正に、集学的治療によってCKDは完全寛解を目指すべき時代に入ったと考えられる。これに軌を一にして、欧米では糖尿病性腎症に基づいた末期腎不全が減少に転じていると報告された。わが国だけが、なぜ増加の一途を辿るのか議論する必要がある。

5. 腎炎・ネフローゼ・血管炎

今井 圓裕

大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学

全身性疾患が腎障害をおこすには、大きく2つの原因があり、糖尿病、高血圧など全身性血管内皮障害による動脈硬化が原因となり、これが腎臓に波及して腎障害をおこす場合と、SLEに代表される膠原病、アミロイドーシス、そして、血管炎など糸球体が障害のターゲットとなり疾患が発症する場合がある。本講演では、二次性の糸球体腎炎、尿蛋白が大量に出て血清蛋白質が低下する(3.5g/day以上、かつ血清アルブミン値3.0g/dl未満)状態であるネフローゼ症候群、および糸球体に血管炎を呈するANCA関連血管炎について、わが国の現況を概説する。

二次性糸球体腎症は、糖尿病が最も多いが、他にもSLE、関節リウマチなどで高頻度に見られる。従来多く見られたC型肝炎ウイルスによる膜性増殖性糸球体腎炎は減少している。WHOの分類ではIgA腎症は二次性の腎疾患として分類されているが、わが国で最も多い腎炎であり、その成因についての研究が精力的になされている。また、扁桃腺摘出術＋ステロイドパルス療法

などわが国で開発された治療法について有効性が確認されているところである。

ネフローゼ症候群は、日本腎臓学会の腎生検レジストリーによると原発性が66%をしめ、二次性は34%であり、原因疾患は糖尿病性腎症が最も多く、ついでアミロイドーシス、IgA腎症、SLEの順である。原疾患の治療が優先されるが、レニン・アンジオテンシン系阻害薬と利尿薬の使用は必須である。

糸球体を主病変とする血管炎は、顕微鏡的多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、紫斑病性腎炎に見られる。わが国ではMPO-ANCA関連腎炎による急速進行性糸球体腎炎の形態をとるものが最も多く、その発症は高齢者に多い。肺出血や肺線維症を合併することもあり、強力な免疫抑制療法が必要であるが、日和見感染症に注意が必要である。

以上の疾患については厚生労働省難治性疾患克服研究進行性腎障害調査研究班にて、それぞれ治療指針が策定され、また逐次改訂されている。

6. 地域医療連携とCKD重症化予防のための戦略研究 (FROM-J)

山 縣 邦 弘

筑波大学大学院人間総合科学研究科 腎臓病態医学

2007年末のわが国の慢性腎不全による維持透析患者数は275,119人、人口100万人あたり2,153.2人で年々増加しており、人口あたりの透析患者数は日本が世界で最も多い。また新規透析導入患者も年々増加しており、昨年は36,900人を超えた。さらにこの透析患者の予備軍である慢性腎臓病(CKD)患者が日本には1,300万人以上おり、実に全国民の10人に1人がCKD患者であると試算されている。そこでCKD患者を確実に見つけ出し、適切な治療を施すことにより、この増え続ける透析導入患者を減少につなげる医療を見いだす必要がある。このような中で、平成19年度より、CKDの重症化予防のための戦略研究 Frontier of Renal Outcome Modifications in Japan (FROM-J)が開始された。本研究では、クラスター・ランダム化比較研究を基本研究デザインとし、全国の49地区医師会をクラスターとして、地区医師会単位で、CKD診療ガイドに則った診療を継続する「通常診療群(以下介入A群)」と、CKD診療ガイドに則った診療を継続した上で受診促進支援、かかりつけ医においての生

活・食事指導の介入を行う「CKD診療支援システム群(以下介入B群)」の2群を比較する介入研究が行われる。本研究の実施により、①地域におけるかかりつけ医と腎臓専門医、管理栄養士との連携診療体制を構築し、理想的なCKD患者管理を模索すること、②従来の薬物介入による臨床研究と異なり、患者への教育介入(educational intervention)のアウトカム評価を行い、同時に③実際の診療結果と診療目標との差を限りなく縮小させるエビデンス実践ギャップの解消努力の効果、さらには④CKD診療ガイドに記載された個々の治療目標の達成率向上の腎機能悪化予防効果の確認が、CKD患者の予後に与える影響を客観的に評価する予定である。

全人口の10分の1をこえるほどの多数のCKD患者の管理加療を行うには腎臓専門医だけでは不可能であり、腎臓を専門としない医師、看護師、保健師、栄養士などと協同で加療、指導していくことが必須と考えられる。そして、その指導の結果、CKD重症化防止の確実なアウトカムを示す医療を見つけ出す必要がある。

総合討論

(司会) 富野 康日己
順天堂大学大学院医学研究科

伊藤 貞嘉
東北大学大学院医学系研究科