急性治療領域において慢性腎不全の患者に対する特別な注意が必要である —腎障害患者での心筋マーカー解釈上の注意—

高齢者・糖尿病患者の増加によって透析患者および将来透析に移行しうる慢性腎不全患者が年々増加している。米国では、慢性腎不全の患者増は重要な「公衆衛生学的問題」ととらえ、国立腎臓財団 (National Kidney Foundation, NKF) は、慢性腎疾患の診断・治療に関するガイドラインを作成し、すべての医療関係スタッフに注意を喚起している¹⁾。腎臓病に関する一般の理解を高めるために、それまで使っていた「慢性腎不全 (chronic renal failure)」という語を廃止し、「慢性腎疾患 (chronic kidney disease, CKD)」と呼ぶことも提唱しており、最近の英文論文ではこの「CKD」という用語が一般的となっている。ちなみに「急性腎不全、(狭義の) 慢性腎不全」も acute kidney failure, chronic kidney failure となり、著者にとって違和感があるが、いずれ本邦においても一般化するかもしれない。

周知のとおり、腎不全は心血管病変の危険因子である。慢性腎不全患者、透析患者の心血管病変の診療にあたる機会はますます増えるであろうが、適切な治療に関してはまだまだ不明な点が多い。近年、大規模研究によって多くのevidenceに基づく治療指針が提唱されているが、こうした研究の多くは、腎不全・透析患者は研究対象から除外されていることが多い。本邦の慢性透析患者の統計調査からも、死因の一位は心血管病変であり43.7%を占めており、心筋梗塞は7.4%、心血管病変の2割弱である²⁾。慢性腎不全、透析患者を対象とした心血管病変の予防・治療法に関する一層の研究が必要であろう。

さらに、現在、入院患者、ICU入室患者のなかで、腎機能障害を有する患者も増加している。我々の施設でも、ICU入室患者の約20%、CCU入室患者の約40%が、glomerular filtration rate (GFR) が $60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ 以下の慢性腎不全患者に相当する。今後、集中治療領域にあっては、腎不全患者の心血管病変をいかに対処するかという課題に加えて、慢性腎不全患者特有の診

断・治療上の問題点を熟知する必要があるだろう。

柴田らの論文「心筋マーカー (心筋トロポニンT, ヒト心臓由来脂肪酸結合蛋白) と腎機能の関連性について」は、腎障害を有する患者に対する各種心筋傷害マーカーの解釈上の注意を喚起している³⁾。急性心筋梗塞の生化学的診断のために、特異性の高い心筋トロポニンT, ヒト心臓由来脂肪酸結合蛋白などが用いられているが、これらは腎臓から排泄されるために腎機能が低下している患者では、心筋傷害がなくても血中濃度が高値を示す可能性がある。柴田らはICUに入室した患者で、心筋傷害の可能性のある患者を除外し、心筋マーカーである心筋トロポニンT (cardiac troponin T, cTnT), ヒト心臓由来脂肪酸結合蛋白 (heart-type fatty acid-binding protein, H-FABP) に対する腎機能の影響を評価した。その結果、H-FABPと blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr) に有意な正の相関が、creatinine clearance (CCr) とは有意な負の相関があることを報告している。特に、CCrが $30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ 以下の症例では100% H-FABPが陽性となることは注目に値する。今後は、腎機能に合わせて基準値を設定できるように症例数を増やし検討していただきたい。

Herzogは透析患者での急性心筋梗塞診断におけるピットフォールとして、生化学マーカーが軽度上昇のときに注意が必要なこと、急性心筋梗塞の診断に心筋トロポニンが有用であること、診断には一点での数値でなく経時的な増減をみる必要があることを述べている⁴⁾。透析患者のみならず慢性腎疾患患者でも同様の注意が必要であることが、柴田らの論文により確認されるが、「偽陽性」となる危険と同時に、実際は心筋傷害があるにもかかわらず「偽陽性」として軽視・無視される両者の危険があることに留意する必要があるだろう。

さて、H-FABPに限らず、腎臓で代謝を受けたり、腎排泄性の物質は、腎機能が低下するとともに体内に蓄積するため、血中濃度が上昇する。このため腎排泄性の薬物では投与量を減量したり、投与間隔をあけたりしなくてはならない。検査値を解釈する場合にも同様の注意が必要であり、腎機能正常者と同じ基準値、カットオフ

今号のハイライト関連論文

柴田 泰史, 上田 康晴, 野本 剛史, 他. 心筋マーカー (心筋トロポニンT, ヒト心臓由来脂肪酸結合蛋白) と腎機能の関連性について. 日集中医誌 2004; 11: 185-91.

値を使用すると偽陽性率が高くなる。よく知られている検査値にはアミラーゼ、腫瘍マーカーでは carcinoembryonic antigen (CEA), carcinoma (CA) 19-9, squamous cell carcinoma (SCC), tissue polypeptide antigen (TPA) などがあり、腎不全では高値を示す⁵⁾。

前述した NKF の統計によると、全人口の約 5% が GFR $60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 以下の慢性腎疾患に相当するという。我が国の人口に当てはめれば、なんと 550 万人もの慢性腎疾患患者が存在することになる。入院患者、急性期患者ではこの比率が上昇することも予想されるし、当院腎臓内科へのコンサルテーションの約 7 割は急性・慢性腎不全の診断・治療に関連するものである⁶⁾。これは、腎臓病を専門としない医師が腎障害を有する患者の診療にあたる機会が今後ますます増加することを意味しているが、注意しなくてはならないことは、こうした患者の多くは腎障害があるとは自覚していないばかりか、ときに担当医も腎障害の存在を見落としている可能性があることである。たとえば、70 歳女性で、身長 155 cm、体重 50 kg、血清 Cr が $1.2 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ を示していれば、推定 GFR は $30 \sim 50 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ であり、すでに立派な「高度腎不全」である。研修医ならば「血清 Cr が $1.2 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ と正常上限なので、腎機能は正常か、せいぜい軽度低下くらいだろう」という判断を下しかねない。

慢性腎疾患であることを診断し、腎不全進行を抑制し、腎不全の合併症を軽減し、また原疾患に対する適切な治療を可能にするために、前述した NKF ガイドラインは腎臓専門医に限らずすべての医療スタッフの常識としてもつべき知識をまとめている。米国のガイドラインではあるが、今後集中治療領域で慢性腎疾患患者が増加していくことを考え、集中治療域のスタッフが留意すべき点をまとめてみたい。

日常臨床で留意すべき点は、まず担当患者の腎機能をつねに把握しておくこと、この際、単に血清 Cr 値で評価するのではなく、かならず GFR に換算することが重要である。

先ほどの例に示すように、血清 Cr 値は誤解を招きやすい。NKF のガイドラインでは、こうした危険を考慮し、「血清 Cr 値単独で腎機能を評価してはならず、検査室は GFR に換算した値を併記して報告すべき」としている¹⁾。GFR 換算は、必ずしも蓄尿を行って 24 時間 CCr を測定する必要はない。血清 Cr と患者の身長、年齢から GFR を推測する予測式が数多く提唱されている。欧米では Cockcroft 式⁷⁾、最近 Modification of

Diet in Renal Disease (MDRD) 研究の式⁸⁾、本邦では Horio らの式が有名である⁹⁾。我々は日常の診療では Cockcroft 式を用いることが多いが、高齢者では Horio らの式がよいといわれている。

Cockcroft 式は

$$\text{Ccr} = \frac{[(140 - \text{Age}) \times \text{body weight (kg)}]}{[\text{P creatinine (mg} \cdot \text{dL}^{-1}) \times 72]}$$

(女性の場合はこの値の 0.85 倍)

日本腎臓学会が推奨する Horio らの式は

$$\text{男性: Ccr} = (-0.065 \text{ age} - 0.493 \text{ BMI} + 33) \times \text{体重 (kg)} / \text{Scr} / 14.4$$

$$\text{女性: Ccr} = (-0.030 \text{ age} - 0.216 \text{ BMI} + 21) \times \text{体重 (kg)} / \text{Scr} / 14.4$$

$$\text{BMI: body mass index [体重 (kg) / 身長 (m)}^2]$$

Scr: serum Cr

であり、これを前述した 70 歳女性、身長 150 cm、体重 50 kg、血清 Cr $1.2 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ を代入して計算すると、推定 GFR は Cockcroft 式、Horio らの式でそれぞれ 34.4, $40.8 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ となる。

ICU で治療を受ける慢性腎不全患者に対しては、治療過程での検査値解釈、薬物用量の調整に特別な注意が必要だが、同時に治療にあたって、腎機能保護の観点も求められる。腎予備力が低下している患者では、急性腎不全を引き起こす種々の要因が、軽度であっても容易に腎障害を起こしうるからである。この点で、注意することとして、脱水・体液量減少を避けること、腎毒性のある薬物、特にアミノグリコシド系抗生物質、造影剤、nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、アンギオテンシン受容体拮抗薬の使用に注意することがある。アンギオテンシン変換酵素阻害薬や A II 受容体拮抗薬は、本邦では従来腎障害のある患者では禁忌とまでいわれていたが、近年は腎保護・心保護上、頻用される傾向にあり、特に腎障害患者では腎不全の進行を抑制する作用があるため積極的に使用される傾向にある。長期的には血清 Cr が $3 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 以上であっても使用を前提に慎重に投与されるべき薬剤であるが、急性腎不全や慢性腎不全の急性増悪時には減量ないし一時中止が必要となる。腎障害例に対するアンギオテンシン変換酵素阻害薬使用の注意点はすでに米国心臓協会のガイドラインが公表されているので参照してほしい¹⁰⁾。

以上、慢性腎不全患者を診療するうえでの検査・治療上の注意点をまとめたが、集中治療領域では今後ますます nephrologist, intensivist, cardiologist の協力が必要となるだろう。

小松 康宏*¹ 林田 憲明*²

*¹ 聖路加国際病院内科医長

*² 同 内科部長

(〒104-8560 東京都中央区明石町9-1)

Special attention has to be paid for the patients with chronic kidney disease in critical care: A pitfall in interpretation of cardiac biomarkers in renal insufficiency

Yasuhiro Komatsu *¹, Noriaki Hayashida *²

*¹ Kidney Center, *² Heart Center, St. Luke's International Hospital
9-1 Akashicho, Chuoku, Tokyo 104-8560, Japan

J Jpn Soc Intensive Care Med 2004; 11: 169 ~ 171

文 献

- 1) National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39: S1-266.
- 2) 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況(2002年12月31日現在).

- 3) 柴田泰史, 上田康晴, 野本剛史, 他. 心筋マーカー(心筋トロポニンT, ヒト心臓由来脂肪酸結合蛋白)と腎機能の関連性について. 日集中医誌 2004; 11: 185-91.
- 4) Herzog CA. How to Manage the Renal Patient with Coronary Heart Disease: The Agony and the Ecstasy of Opinion-Based Medicine. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2556-72.
- 5) 安藤亮一. 腎不全・透析における腫瘍マーカーの解釈. 腎と透析(臨時増刊号) 1997; 43: 785-8.
- 6) 小松康宏. Critical Care 領域における Consultation Nephrology. ICUとCCU(別冊) 2003; 27: S3.
- 7) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31-41.
- 8) Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999; 130: 461-70.
- 9) Horio M, Orita Y, Manabe S, et al. Formula and nomogram for predicting creatinine clearance from serum creatinine concentration. Clin Exper Nephrol 1997; 1: 110-4.
- 10) Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, et al. AHA Scientific Statement. Renal Consideration in Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Therapy. Circulation 2001; 104: 1985-91.

受付日 2004年2月5日

採択日 2004年3月15日

今号のハイライト②

日集中医誌 2004; 11: 171 ~ 174

心臓型脂肪酸結合蛋白と心筋トロポニン —「疑うためのマーカー」と「決め手のマーカー」—

ESC/ACC(European Society of Cardiology/American College of Cardiology)の急性心筋梗塞のガイドラインの改定が2000年に発表されたときに,最も強いインパクトを与えたのは,急性心筋梗塞の診断基準がまったく新しくなったことであった。急性心筋梗塞の診断基準の基本的事項として,心筋壊死を表現する生化学マーカーの有意な変化〔トロポニンの典型的な上昇とゆるやかな低下,またはcreatin kinase MB isoenzyme (CKMB)のより急激な上昇と低下〕が病理学的所見とともにあげられ,心電図変化や胸痛の存在は付随事項となっている¹⁾。病理学的所見は急性心筋梗

塞の迅速診断に役立つことはないで,現実には診断の決め手は生化学マーカーで示された心筋の傷害〜壊死ということになる。ここでトロポニンとCKMBが選ばれたのは,その高い心筋特異性にある^{2),3)}(Fig. 1)。トロポニンにはthin filament上でトロポニン複合体を形成しているトロポニンT,トロポニンI,トロポニンCの3種類があるが,トロポニンTとトロポニンIは心筋と骨格筋で構造が異なるため,心筋トロポニンT(cardiac troponin T, cTnT),心筋トロポニンI(cardiac troponin I, cTnI)の測定は心筋傷害の有無〜程度を直接評価するために臨床応用されている³⁾。一方,昔からなじみのあるCKMBは骨格筋のCKの1%未満といわれているので,cTnT, cTnIほどの絶対的な心筋特異性はないものの有用性が高いと考えられる。ただし,ここでいうCKMBは日本でいまだに広く用いられている免疫阻害法による活性値(activity:

今号のハイライト関連論文

柴田 泰史, 上田 康晴, 野本 剛史, 他. 心筋マーカー(心筋トロポニンT, ヒト心臓由来脂肪酸結合蛋白)と腎機能の関連性について. 日集中医誌 2004; 11: 185-91.