Editorial

腎臓病と代謝障害 —内科医に求められる基礎と応用—

成田 一衛

〔日内会誌 104：901～905, 2015〕

Key words 代謝異常, CKD, AKI, ガイドライン

はじめに

成人体重の60%を占める体液の質的、量的な恒常性を維持するうえで、腎臓は最終的な出納を決定するという重要な役割を果たしている。腎臓機能が低下する原因は多様であるが、どのような原疾患があろうとも、進行した状態においては、体液組成を中心とした、共通かつ複数の代謝異常が生じる。しかも、それぞれの代謝異常自体が腎障害の進行因子として作用し、同時に他臓器の障害も進行させることが多い。

慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）に代表される腎臓病は、人口の高齢化とともに増加しており、今や成人の8人に1人が該当するといわれている。したがって、腎臓病を有しながら、他疾患を併せもつ国民は多く、日常の診療において腎障害に伴う代謝異常の病態を理解し対策を講じることは、内科医にとって必要なことであろう。

そこで、今回は“腎臓病に伴う代謝異常”というテーマで、内科医に求められる基礎と応用について、最近の知見を交えて解説していただくことにした。特に、日常臨床上よく観察される異常であり、かつ腎臓病患者特有の問題点もはらんでいるものとして、①水・ナトリウム、②糖、③脂質、④尿酸、⑤酸塩基、⑥骨カルシウム、⑦リン、⑧鉄・赤血球、そして⑨薬剤代謝の9項目を取り上げる。

“腎臓病”には多様な原因と病態が含まれ、上記9項目があらゆる腎臓病で同様に生じるわけではないが、共通する点が多い。それらを一括して理解することによって、共通の対策や病期の把握を可能とした概念が、慢性腎臓病と急性腎障害（acute kidney injury：AKI）である。本稿では、各項目での理解を深める補助として、CKDとAKIについて改めて概説する。なお、CKD、AKIともに、それぞれ最近の本会誌で記述されている（2012年101巻5号、2013年102巻5

新潟大学医歯学系腎・膠原病内科学

Kidney Diseases and Metabolic Disorders—Basics and Applications Required for General Physicians. Editorial：Kidney diseases and metabolic disorders—basics and applications required for general physicians.

Ichiei Narita：Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University, Japan.

号)。詳細はそちらも参考にしていきたい。

1. 慢性腎臓病 (CKD)

CKDが注目される理由は2つある。1つは、透析療法や腎移植などの腎代替療法を必要とする末期腎不全 (end stage renal disease : ESRD) 患者数の増加である。我が国では2013年末で31万4,000人が透析治療を受けており、増加傾向は止まっていない。これは日本国内のみでなく世界的な傾向であり、多くの患者のQOL (quality of life) を低下させるだけでなく、経済的・人的に多大なコストを要している。しかも、腎不全原疾患としてのCKDは、高血圧、糖尿病などの生活習慣病や加齢など、今後も増え続けることが確実な背景因子と深い関連がある。したがって、増え続けるESRDの発生を抑えるためには、医師のみでなく、社会全体の予防対策と早期発見に関する取り組みが必要である。

2つ目は、末期腎不全のリスクのみではなく、心血管事故や死亡あるいは入院のリスクファクターとしてのCKDの重要性が、多くの疫学研究により明らかにされていることである^{1,2)}。すなわち、CKDはその数の多さと腎臓以外の健康障害の危険因子として、国民の健康を脅かす重要な疾患として位置づけられる。

CKDの概念・分類は、複雑多様な腎疾患を、“慢性に経過する腎臓の異常”として一括りに定義することで、医療関係者、行政、患者を含む全ての関係者が共通の認識、治療目標を持つことを初めて可能にした。つまり、診断や定義が簡便であり、腎機能やステージ、治療目標が明確になった点で意義が大きい。

2002年頃に米国腎臓学会から始まったこの動きは各国に広がり、地球規模で展開され、国際腎臓学会 (International Society of Nephrology : ISN) やKDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) などの組織が本格的なCKD対策を取り始めた。日本では日本腎臓学会、日本

透析医学会、日本高血圧学会、日本糖尿病学会が協力して、患者数の把握と対策の提言をまとめた (日本腎臓学会CKD診療ガイド2007年)。その後、共通の分類基準をもって疾患を診ることにより、多くの臨床データが蓄積され、さらに蓄積されたエビデンスに基づいて改訂が行われた。最新のものとしては、「CKD診療ガイド2012」³⁾、およびより専門医向けの「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013」⁴⁾が発刊されている。**表1**にCKDの重症度分類を示す。この特徴は、糖尿病の有無で分けたこと、腎機能 (GFR) に加えて蛋白尿によっても分類したこと、ステージ3を2つに分けたことである。その分類の根拠は、**表2**にCKDにおける心血管死亡と末期腎不全のステージ別オッズ比を示すように明確である。

2. 急性腎障害 (AKI)

何らかの急性の腎機能低下は入院患者の4~5%、ICU (intensive care unit) 入室患者の20%に発生し、ICUでのAKI死亡率は実に30%にのぼる。しかし、統一した定義・診断基準がないため、十分な臨床研究が進んでこなかった。そこで、2004年にAcute Dialysis Quality Initiative (ADQI) がRIFLE分類を提唱した。これは血清クレアチニンと尿量に基づいてAKIを定義しており、**表3**のように“Risk, Injury, Failure, Loss, ESRD”のそれぞれについて明確な判断基準を示した点で、意義深い。その後、2005年にはAcute Kidney Injury Network (AKIN) が設立され、RIFLE分類をより簡便にした分類 (いわゆるAKIN分類) を作成した (**表4**)。AKIをその原因にかかわらず、「48時間以内に血清クレアチニン値が0.3 mg/dl以上または50%以上の上昇、あるいは6時間以上にわたる0.5 ml/kg/時間以下の尿量低下」と定義し程度により3段階に分類している。発症前の血清クレアチニン値が不明な場合にも判断できること、わずかな血清ク

表1 CKDの重症度分類

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病		尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr 比 (mg/gCr)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
				30 未満	30～299	300 以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR区分 (mL/分/ 1.73 m ²)	G1	正常または 高値	≥90			
	G2	正常または 軽度低下	60～89			
	G3a	軽度～ 中等度低下	45～59			
	G3b	中等度～ 高度低下	30～44			
	G4	高度低下	15～29			
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15			

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑■のステージを基準に、黄■，オレンジ■，赤■の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。

(KDIGO CKD guideline 2012 を日本人用に改変)

文献3より転載

表2 CKDにおける心血管死亡と末期腎不全のステージ別オッズ比

心血管死亡					末期腎不全				
	ACR <10	ACR 10～29	ACR 30～299	ACR ≥300		ACR <10	ACR 10～29	ACR 30～299	ACR ≥300
eGFR ≥105	0.9	1.3	2.3	2.1	eGFR ≥105	Ref	Ref	7.8	18
eGFR 90～104	Ref	1.5	1.7	3.7	eGFR 90～104	Ref	Ref	11	20
eGFR 75～89	1.0	1.3	1.6	3.7	eGFR 75～89	Ref	Ref	3.8	48
eGFR 60～74	1.1	1.4	2.0	4.1	eGFR 60～74	Ref	Ref	7.4	67
eGFR 45～59	1.5	2.2	2.8	4.3	eGFR 45～59	5.2	22	40	147
eGFR 30～44	2.2	2.7	3.4	5.2	eGFR 30～44	56	74	294	763
eGFR 15～29	14	7.9	4.8	8.1	eGFR 15～29	433	1,044	1,056	2,286

ACR：尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)

Ref：reference

(Levey AS. Kidney Int 2011；80：17-28. より引用，改変)

文献3より転載

表3 RIFLE分類

	血清クレアチニン値 (Scr) 糸球体濾過量 (GFR)	尿量
RISK	Scr が 1.5 倍以上 あるいは GFR 25% 以上低下	0.5 ml/kg/時間未満が 6 時間以上
Injury	Scr が 2 倍以上 あるいは GFR 50% 以上低下	0.5 ml/kg/時間未満が 12 時間以上
Failure	Scr が 3 倍以上 あるいは GFR 75% 以上低下 あるいは Scr 4 mg/dl 以上で 0.5 mg/dl 以上の上昇	0.3 ml/kg/時間未満が 24 時間以上 あるいは 無尿が 12 時間以上
Loss	腎機能の完全喪失 4 週間以上	
ESRD	末期腎不全	

(文献5より改変引用)

表4 AKIN分類

	血清クレアチニン値 (Scr)	尿量
Stage 1	0.3 mg/dl 以上の上昇 あるいは 前値の 1.5-2.0 倍の上昇	0.5 ml/kg/時間未満が 6 時間以上
Stage 2	2.0-3.0 倍の上昇	0.5 ml/kg/時間未満が 12 時間以上
Stage 3	3.0 倍以上の上昇 あるいは Scr 4.0 mg/dl 以上で 0.5 mg/dl 以上の上昇 あるいは 腎代替療法の実施	0.3 ml/kg/時間未満が 24 時間以上 あるいは 無尿が 12 時間以上

(文献5より改変引用)

表5 KDIGO AKI分類

	血清クレアチニン値 (Scr)	尿量
Stage 1	前値の 1.5-1.9 倍の上昇 (7 日以内) あるいは 0.3 mg/dl 以上の上昇 (48 時間以内)	0.5 ml/kg/時間未満が 6-12 時間
Stage 2	2.0-2.9 倍の上昇	0.5 ml/kg/時間未満が 12 時間以上
Stage 3	3.0 倍以上の上昇 あるいは Scr 4.0 mg/dl 以上 あるいは 腎代替療法の実施 あるいは 18 歳未満では GFR 35 ml/min/1.73m ² 未満	0.3 ml/kg/時間未満が 24 時間以上 あるいは 無尿が 12 時間以上

(文献5より改変引用)

レアチニン値の上昇でも診断基準を満たすため、早期のAKIを検出できることが特徴である。

さらに、2012年にKDIGOが上記両分類を統合したAKIガイドラインを公表した (表5)⁵⁾。AKIN

分類に加え,“7日以内の血清クレアチニン値1.5倍以上の上昇”を加えたこと,ステージ3の定義を見直したことが変更点として挙げられる。より実臨床に即した改訂であり,有用性が高いと思われる。

おわりに

日常臨床上頻度が高い代謝異常について,“腎臓病”の切り口で企画した。読者の皆様の診療や教育研究の一助になれば幸いである。本稿ではCKD, AKIともに最近のガイドラインについて

ごく簡単に触れたが,詳細は参照元をご覧ください。また,それぞれ国内で改訂,あるいは新規作成作業がスタートしている。新たな基準のもとで蓄積しつつあるエビデンスの集積,それを利用する側の理解により,診療がさらに進歩していくことが期待される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 成田一衛; 講演料 (MSD, ジェンザイムジャパン, 第一三共, 田辺三菱製薬, ノバルティスファーマ, 持田製薬), 寄附金 (アステラス製薬, 協和発酵キリン, クレハ, ジェンザイムジャパン, 第一三共, 武田薬品工業, 中外製薬)

文献

- 1) Go AS, et al : Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 351 : 1296-1305, 2004.
- 2) Ninomiya T, et al : Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population : the Hisayama Study. Kidney Int 68 : 228-236, 2005.
- 3) 日本腎臓学会編: CKD診療ガイド2012.
- 4) 日本腎臓学会編: エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013.
- 5) The Kidney Disease : Improving Global Outcome : Clinical practice guideline on acute kidney injury 2012. Kidney Int Suppl 2 : 1-138, 2012.