Bセッション

1 2 3 4 5 6 7 8 9

腎と他臓器相関～心・血管・骨・貧血～

重松 隆

Key words kidney, organ linkage, cardio-renal (renal cardio) syndrome (CRS/RCS), CKD, AKI

はじめに：腎と他臓器相関の成立

腎臓はヒトが生きていくうえで生じてくる老廃物を尿として排泄することはもとより、レニン・エリスロポエチン・活性型vitamin Dに代表される各種ホルモンの内分泌臓器としても機能している。これら総和として、腎臓はヒトにおける体内環境調節臓器として機能している。このため、多くの他臓器、言い換えると、多臓器と共同作業で調節機能を果たしている。したがって、腎臓に生じた異常は腎機能障害としてとらえられるが、その影響は文字通り、多くの臓器に及ぶことが次々に明らかになってきた。そのため、腎臓および腎臓病学の知識に基づく対応は、腎臓内科医のみならず、全ての内科医や他科の医療者にとっても必要となっている。

腎臓がこのような多くの機能の複合体として成立してきたのは、進化の過程で哺乳類として陸上で生活するようになったことと密接な関係がある。生命はいくつかの理論と学説はあるが、おおむね「古代の海」＝「海水中」で誕生し

たと考えられている。現在を考えてみればすぐにわかるが、「塩」＝「塩化ナトリウム」に加えて真水である自由水は極めて重要であり、海から川・湖・池などの低張環境を求めて移動したと考えられる。この過程で浸透圧調節は生存のために必須の機能となった。その後、より過酷な水・電解質・浸透圧環境である陸上に生命は進出したと考えられている。なぜ生命がより過酷な環境に進出を選択したのかは諸説あるが、著者は空気、言い換えれば20%の酸素を求めて、嫌気性の環境から好気性の環境に移動を求めたと考えている。酸化ストレスにさらされるという危険を犯してでも手に入れたかった好気性環境は、嫌気性環境に比べて好気性解糖による約16倍のエネルギーをもたらした。これにより、運動能力・知的生産性の飛躍的な向上により知的活動が可能になったと考えている。

この海水・淡水を経て陸上生活で安全に生存していくために必要になった臓器が以下の3つである。

●腎臓：体液の恒常性と浸透圧環境の維持と

和歌山県立医科大学腎臓内科学

Programs for Continuing Medical Education : B session ; 3. The linkage between kidney and other organs as heart, vessel, bone and anemia.
Takashi Shigematsu : Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Wakayama Medical University, Japan.

血圧維持に必須。

●肺臓：酸素を効率的に利用するために必須。

●骨（骨髄）：体重の重圧に勝ち、運動能力を維持するために必須。

当然のことながら、この3臓器の1つである腎臓が障害されれば、マイナスの影響が出るのは進化の必然と考えられる。

1. 腎機能障害の分類

1) 慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）

腎臓は濾過機能を果たすために血管の集積場所といっても過言ではない。このため、血管系が老化するに伴い、機能は低下していくと考えられる。この老化過程がなんらかの原因で高速化して慢性的に腎臓機能が低下していく状態を総称して、慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）という。これは1つの疾患を指すのではなく、慢性的な腎機能障害を総称した症候群と考えるとよい。多くの疾患がCKDの原因となる。具体的には、糖尿病性腎症・高血圧による腎硬化症・加齢による腎硬化症・慢性糸球体腎炎・膠原病性腎症や血管炎症候群などが全てCKDの原疾患となり得る。

日本は世界の中でも高齢化が進んできており、自覚症状の全くないCKD症例の存在は増加しつつあることは想像に難くないが、実数と実態は意外にはっきりしていない。その最たる、慢性透析患者はすでに日本全体で32万人を超えており、日本透析医学会の努力で実数がかなり正確に把握されている。しかし、これはCKD全体からすると氷山の一角であり、一般的には日本国民の8人に1人がCKD症例と考えられている。

このCKDは透析療法を余儀なくされる末期腎不全のみならず、脳血管障害や心血管障害の危険因子となることが次々と報告され、間違いのない事実と思われる。特に、血清クレアチニン値

の上昇により算出されるeGFR（estimated glomerular filtration rate、推算糸球体濾過量）と蛋白尿が2大危険因子の独立した指標であるとされる。これに加えて、高血圧症は障害を加速させる因子として決定的に重要である。したがって、腎機能低下の予防と蛋白尿の減少、血圧の良好なコントロールがCKD管理では最も重要であることは明らかである。このうち、尿検査による蛋白尿の減少に多くの一般臨床医は関心が低い印象をもっている。尿検査の重要性を再認識が必要である。

2) 急性腎障害（acute kidney injury：AKI）

かつては急性腎不全（acute renal failure：ARF）と世間では概念と重なる部分が多い。ARFは重症患者における多臓器不全の一角として発症することが多く、生命予後は極めて不良で、近年の臨床学の飛躍的な進歩にもかかわらず、20世紀以降で生命予後は向上があまりみられない。このため、ARFを不全に陥る前段階の障害（injury）が挿入（insert）された段階で把握・対応しようという動きが急ピッチで進んだ。この結果、世界中でARF⇒AKIの動きが一気に加速し現在に至っている。このAKIの概念は以下の理由で重要かつ有用である。多くの腎臓に無関係の手術症例でも、AKIの存在の有無は手術成績の良し悪しに直接関与し、心疾患患者でもAKIの存在の有無が生命予後を左右するほどの危険因子になっていることが明らかになってきている。

これまでCKDは慢性化であるが、AKIはいったん障害を乗り越えられれば元に回復すると考えられていた。しかしながら、このAKIは最近の研究でCKDと密接な関係にあることが次々と明らかになりつつある。CKD症例は明らかに手術や心筋梗塞などの罹患時にAKIになりやすい。しかも、CKD症例ではAKIのエピソードを繰り返すことも少なくない。逆にAKIのエピソード後に完全回復する例も全くないわけではないが、多

くはその回復過程は中途半端にとどまり、CKDとして腎障害が残存することが多い。このため、以下の図式による悪循環を繰り返し、心血管疾患予後の悪化や手術後成績の悪化、さらには末期腎不全へ雪崩を打ったような進展に向かっていくことになる。

●CKD⇒AKI⇒CKDの悪化⇒

AKIの再発⇒CKDのさらなる悪化

●AKI⇒CKD⇒AKIの再発⇒

CKDの悪化⇒AKIのさらなる再発

この悪循環図式の進展阻止、すなわち、AKIの早期発見と診断に基づく早期の対応が重要視されてきている。折しも、日本腎臓学会、日本集中治療医学会、日本透析医学会、日本急性血液浄化学会、日本小児腎臓病学会の5学会合同の急性腎障害（AKI）診療ガイドライン2016が多くの努力でまとめられている。本稿をお読みになれる頃には、読者のもとに5学会合同の本ガイドラインがお手元に届いているのではないかと思う。内科医といえども一読をお勧めしたい。

2. 腎臓と循環器疾患の相関

1) 高血圧症

高血圧症はいわずと知れた「沈黙の殺し屋」とも称される危険因子である。腎臓の特に濾過機能（糸球体濾過率：GFR（glomerular filtration rate））の低下は、濾紙としての濾過機能を維持するために必然的に血圧は上昇する。これが腎性高血圧である。また、逆に高血圧は腎硬化症を惹起してCKDの原因疾患となることはよく知られた事実である。さらには、高血圧は濾過機能を受けもつ糸球体基底膜や足細胞（podocyte）を傷害し、蛋白尿を増加させる。このため、2014年の最新の日本高血圧学会による「高血圧治療ガイドライン」では、蛋白尿陽性CKD症例では、診察室血圧が130/80 mmHg未満、家庭血圧では125/75 mmHg（目安）と、他領域に

比べても最も低い降圧目標が設定されている¹⁾。

腎臓は哺乳類が進化の過程で直面してきた体液不足と血圧低下を予防するために昇圧系を発展させてきた。この根幹が全身性のレニン・アンジオテンシン・アルドステロン（RAA）系である。最近では、腎臓や心臓などの臓器内でのRAA系と臓器障害の関連性が注目されているが、やはり全身血圧維持となれば全身性のホルモン体系としての昇圧系であるRAA系が重要である。逆に、現在では、昇圧系をブロックする機序で各種降圧薬が設計されている。RAA系の上位から列記すれば、レニン分泌を抑制できるベータ遮断剤から始まり、直接レニン阻害薬・アンジオテンシン変換酵素阻害薬（angiotensin-converting enzyme inhibitor：ACEI）・アンジオテンシン受容体拮抗薬（angiotensin receptor blocker：ARB）・アルドステロン阻害薬と続く。

2) 循環器疾患

腎臓と最も密接に関係している他臓器は迷うことなく心臓が挙げられる。その代表的な疾患がうっ血性心不全である。心不全は基本的には血流の需要に比して心臓としてのポンプ機能が低下して起こる病態である。心筋症や虚血性心疾患、不整脈、心弁膜症など多くの心疾患が原疾患となる。心臓のポンプ機能の回復が基本的治療方針となるが困難な場合も少なくない。さらに、最近では心筋の拡張障害などを呈しながら、心筋の収縮力障害自体はそれほど低下していない病態も存在する。こうした症例の病態には共通して体液過剰が存在し、多くはCKD症例である。このため、腎臓内科医から見た治療は以下ようになる。

（1）Na利尿薬（ループ利尿薬・サイアザイド利尿薬など）

（2）RAA系の抑制

①ACEI（第一選択）/ARB

②少量のβ遮断薬：カルベジローラ（ビソプロローラは腎排泄のため使用頻度は少ない）

表 心-腎連関症候群：cardio-renal syndrome (CRS) と
腎-心連関症候群：renal-cardio syndrome (RCS) (文献2より改変引用)

	一時障害	原因例	続発性障害
Type 1 急性CRS	急性心障害	急性心不全, 心原性ショック	急性腎障害 (AKI)
Type 2 慢性CRS	慢性心障害	慢性心不全	CKDの増悪
Type 3 急性RCS	急性腎障害 (AKI)	急性心不全, 不整脈, 肺水腫	急性心障害
Type 4 慢性RCS	慢性腎臓病 (CKD)	高血圧, 心肥大, 心血管病の危険	慢性心障害
Type 5 二次性CRS/RCS	心・腎障害	敗血症, 糖尿病, SLE	多臓器不全

③抗アルドステロン薬：スピロノラクトン（高カリウム血症には要注意）、エプレレノン（中等以上の腎障害例は禁忌となっているので使用頻度は少ない）

（3）水利尿薬（抗ADH（antidiuretic hormone）薬）：トルバプタン

（4）血液浄化法：血液透析に準じて体外循環で体液除去を行う。

拍出量が低下＝うっ血性心不全になれば、一気に腎のGFR＝腎機能は低下することになる。これを心-腎連関と呼んでいる。Roncoらはこれらの概念をまとめて、一次的な障害が心臓または腎臓にあるかどうかで分類し、急性かまたは慢性かで更に分類し、これらを整理し、type 1～5までに分類している²⁾（表）。

3) 腎-心連関と心-腎連関

前述してきたように、腎臓病はCKDであろうともAKIであろうとも、循環器疾患の極めて強い危険因子になっている。これを腎臓からみた観点から腎-心連関と称するようになった。現在では逆の考え方もまた真というような事実の報告が相次いでいる。

腎臓は生体の中でも血流が豊富な臓器である。考えてみれば当たり前で、腎臓は血液を濾過し、尿のもととなる原尿をつくり出し、それを尿細管で約99%程度再吸収して濃縮し本来の尿を排泄している臓器である。GFR 100 ml/分とされ、言い換えれば6,000 ml/1時間⇒144 l/日と極めて大量の血流が必要である。したがって、腎臓における循環血漿流量は極めて多量で重要である。このため、心疾患により心

3. 腎臓と血管の相関

腎疾患と血管障害の関連性で重要なのは高血圧であるのは論をまたない。しかしながら、腎臓と血管には全く機序による連関が認められる。これは後述する骨組織とも関連するが、血管の石灰化がその機序となる。骨組織や歯などはハイドロキシアパタイトというリン酸カルシウム塩が主成分となっている。一方、血管の石灰化部位特に血管中膜の石灰化部位は、やはりハイドロキシアパタイトからなり、動脈の血管平滑筋細胞が骨芽細胞様細胞に形質転換した結果であることが明らかになってきた³⁾。この形質転換にはリンの過剰負荷が重要であり、高リン血症が血管中膜石灰化の強力な惹起因子であり、進展因子であることが注目を集めている。

リンは食物により摂取され、腸管から一定量

図 ヒトにおける腎臓での高リン負荷対策

が吸収される。この吸収されたリンは骨での貯蔵に使われるとともに生命活動に必須で使用される。過剰なリンは毒性があるので、腎臓から尿中に排泄される。すなわち、リンバランスは腎臓が決定しているといっても過言でない。このため、CKDなどである程度腎機能が低下しても、二次性副甲状腺機能亢進症の発症などの犠牲を払いながらもリンバランスを維持するような調節機序が存在する(図)。しかしながら、かなり腎機能が低下し、慢性腎不全状態になれば、いよいよ高リン血症が進んでくることになる。この高リン血症は慢性維持透析患者もとより、非透析症例のCKD症例においても生命予後の強い悪化要因となっている⁴⁾。この生命予後短縮機序として多くの概念が提唱され、それぞれが一理あるものである。中でも高リン血症は血管中膜石灰化を一気に進め、血管障害を惹起進展させて心血管疾患を引き起こすことになる。この傾向は腎機能がほぼ廃絶し、尿中への腎排泄能力が失われた末期腎不全透析患者において顕著にみられる。

腎機能の著しい低下によるリンの正バランスと高リン血症に治療法として食事のリン制限が考えられるが、リン摂取は蛋白制限と同意語になり、栄養学的観点から進められない。このため、現在では腸管からのリン吸収を抑制するリン吸着剤が治療の主体となっている。日本では現在6種類のリン吸着剤が販売され、臨床応

用が可能である。このうち、沈降炭酸カルシウム、ビキサロマー、炭酸ランタン、水酸化第二鉄の4製剤が非透析のCKD症例に応用可能である。

4. 腎臓と骨の相関：

CKD-MBD (CKD-mineral and bone disorder)

腎臓は生体においてカルシウム (Ca) やリンの骨ミネラル代謝の主要な調節臓器である。腎臓は腸管Ca吸収を左右するホルモンである活性型vitamin Dの産生部位である。腎機能が低下すると活性型vitamin Dが不足し、リン負荷による高リン血症と相まって、低Ca血症が惹起される。この結果、腎機能低下により二次性に副甲状腺機能亢進症が惹起され、副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone : PTH) 作用により、低Ca血症と高リン血症は是正されるが、線維性骨炎が惹起され、骨塩量は低下する。活性型vitamin D欠乏と相まって腎障害患者では高度の続発性骨粗鬆症となる。このように、腎疾患患者では骨塩量の低下した症例がほとんどであり、しかも、原発性骨粗鬆症の好発の高齢者がほとんどであり、骨粗鬆症の最大の合併症である大腿骨近位部骨折の発症頻度は腎機能低下症例で頻度が高い。特に著しく腎機能が低下した末期腎不全患者の慢性維持透析患者では、大腿骨近位部骨折の発症頻度は数倍から10倍以上との報告が日本からなされている⁵⁾。

骨組織の主成分はリン酸Caであるハイドロキシアパタイトから構成されている。このため、骨吸収が亢進し、骨塩量や骨密度が低下していくにしたがって二次性副甲状腺機能亢進症の状況では、容易に高Ca血症と高リン血症が起こり、血管中膜石灰化の進行が進展してしまう。骨量と血管の石灰化が反比例するという疫学研究も複数報告されている。したがって、血管石灰化を抑制し、心血管疾患を予防する観点からも骨量の維持は重要である。しかしながら、腎機能低下例の骨粗鬆症治療は容易ではな

く、まずは二次性副甲状腺機能亢進症の治療が優先されるべきであろう。リン吸着薬の使用が勧められる。Vitamin D製剤の投与は勧められるが、少量に投与量をとどめておくことが勧められる。高Ca血症を招けば一気に腎機能は低下し、AKI＝急性腎障害となり、最悪の場合には透析療法すら必要となる。腎機能障害例（あまねく小後期高齢者はこれにあたる）にvitamin D製剤の投与するあたり、必ず血清Ca濃度をモニタリングすることを怠ってはならない。ビスフォスフォネート製剤は間質性腎炎やAKIを引き起こす可能性もあり、意外に使いづらいうえ、高度腎機能障害例では多くは使用禁忌である。

5. 腎臓と骨の相関：腎性貧血

腎臓と骨組織は進化の過程で同時に形成されてきたと考えられる。言い換えれば、腎臓と骨髄は同時にできてきたと考えられる。この結果、骨髄造血を刺激するホルモンであるエリスロポエチンは腎臓で産生分泌されることが明らかになっている。腎機能障害が原因の貧血である腎性貧血は多くの場合は正球性正色素性貧血に分類されるが、透析患者では時に大球性貧血を呈していることもある。腎性貧血を診断するうえでは多くは除外診断であるが、保険診療としては認められていないが、血中エリスロポエチン濃度測定が腎性貧血の診断に役に立つ場合がある。腎性貧血は当然血中エリスロポエチン濃度が低いと思われがちであるが、維持透析患者の残腎であろうともエリスロポエチンは産生されている。貧血の程度が強いのに血中エリスロポエチン濃度が正常範囲にとどまっている貧血が腎性貧血である。逆にいえば貧血進行にもかかわらず、エリスロポエチン産生が増加しない貧血が腎性貧血といえる。

腎性貧血であっても貧血の程度が進行すれば、酸素の維持量を維持するために心拍出量の需要が増加し、うっ血性心不全や虚血性心疾患

の増悪因子となる。また、腎臓自体が虚血には弱く、腎性貧血が進行すると腎機能低下が速く進むことが明らかである。現在では透析患者のみならず、CKDの段階からエリスロポエチン製剤の使用が可能であり、4種類の製剤が既に使用可能である。心不全予防や虚血性心疾患の抑制、さらには腎機能低下進展阻止の観点からも、CKD診療においてエリスロポエチン製剤の使用をためらってはならない。多くは皮下投与の注射製剤である⁶⁾。最近では腎性貧血の治療効果のある経口製剤が複数開発途上と聞く。

腎性貧血の治療目標値として、日本透析医学会では、ガイドライン上で以下のように推奨している。成人のCKD患者では、維持すべき目標Hb値は11.0 g/dl以上13.0 g/dl未満とし、複数回の検査で、Hb値11.0 g/dl未満となった時点で腎性貧血治療を開始することを提案している⁷⁾。重要なことは完全なるHb値の正常化（Hb 15.0 g/dlなど）は却って心血管疾患の増悪因子ともなり、過剰補正は勧められず避けるべきとされている点である。

おわりに

腎臓はその果たしている機能から多くの臓器との相関関係として連関性を有している。代表的な循環器系や血管系との連関、骨組織との連関ならびに腎性貧血について概説した。腎臓と個々の連関のみならず、腎-骨連関と腎-血管連関はさらに上位で連関を形成している。腎-心連関と腎性貧血もしかりである。このように、腎臓は臓器連関の中心臓器であり、こうした知識に基づく診療こそ内科医に求められるものと思う。本論が少しでも診療の一助となれば幸いである。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：重松 隆；報酬（協和発酵キリン、鳥居薬品）、講演料（協和発酵キリン、中外製薬、鳥居薬品、バイエル薬品）、寄附金（アステラス製薬、協和発酵キリン）

文献

- 1) 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．ライフサイエンス出版，東京，2014.
- 2) Ronco C, et al : Cardio-renal syndromes : report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 31 : 703-711, 2010.
- 3) Sonou T, et al : Mineral Composition of Phosphate-induced Calcification in a Rat Aortic Tissue Culture Model. *J Atheroscler Thromb* 22 : 1197-1206, 2015.
- 4) Kestenbaum B, et al : Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 16 : 520-528, 2005.
- 5) Wakasugi M, et al : Increased risk of hip fracture among Japanese hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab* 31 : 315-321, 2013.
- 6) Asakawa T, et al : Effect of long-acting erythropoiesis-stimulating agents on hemoglobin levels at the initiation of dialysis. *Ren Replace Ther* 2 : 12, 2016. DOI : 10.1186/s41100-016-0018-2.
- 7) 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン改訂ワーキンググループ編：2015年版 日本透析医学会 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン．*日透析医学会誌* 49 : 89-158, 2016.