

## 生活習慣病における腎保護の意義

柏原 直樹

## 慢性腎疾患は心血管系疾患の危険因子である

末期腎不全に陥り血液浄化療法を要する患者数は依然として増加している。早期から腎障害を検出し進行阻止の手だてを講じる必要があることは言を待たない。しかしながら、軽度の腎機能障害、微量アルブミン尿を有する患者は、末期腎不全に移行するよりも、はるかに早い時点で生命とQOLに関わる大きな脅威にさらされていることが明らかになった。心筋梗塞、脳卒中といった心血管系疾患である。

心血管イベントの発症リスクはGFRが60 ml/分未満になると、約1.7倍に増加し、GFRが30-44 ml/分では5.4倍に、GFRが30 ml/分未満では、10倍以上に増加することが報告されている<sup>1)</sup> (Fig. 1)。これに伴い総死亡率も60 ml/分未満になると1.4倍に増加し、GFRが30-44 ml/分では6.3倍にも高まる。推定GFR値に基づき層別化し、各種のイベント発症率をみると、GFRが75 ml/分未満になると心血管疾患による死亡、心筋梗塞再発、うっ血性心不全、脳卒中が有意に増加することも報告されている。微量アルブミン尿についても、糖尿病、高血圧患者

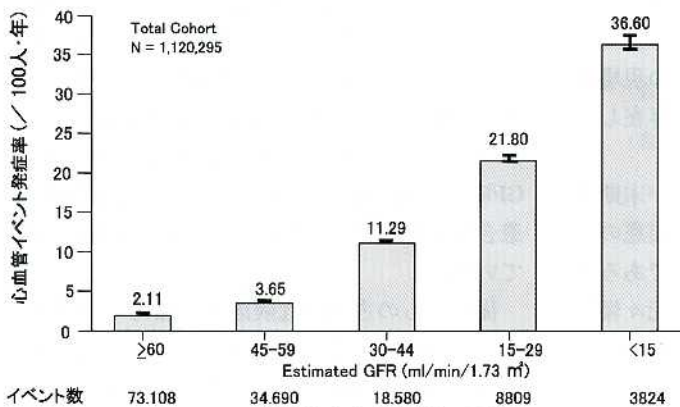


Fig. 1 腎機能と心血管事故の発生

Table 心血管病の危険因子

|                                      |
|--------------------------------------|
| 高血圧                                  |
| 喫煙                                   |
| 糖尿病                                  |
| 脂質代謝異常<br>(高コレステロール血症、低HDLコレステロール血症) |
| 肥満(特に内臓肥満)                           |
| 尿中微量アルブミン                            |
| 高齢(男性60歳以上、女性65歳以上)                  |
| 若年発症の心血管病の家族歴                        |

高血圧治療ガイドライン2004

あるいは一般住民において、心血管系疾患の予知因子であることが判明している。INSIGHT研究では蛋白尿の存在が心筋梗塞の既往と同程度の心血管疾患に対するリスクであることが示されている。このように、微量アルブミン尿や血清クレアチニン値1.5 mg/dl程度の軽度の腎機能障害が、高血圧、喫煙、糖尿病、脂質代謝異常(高コレステロール血症、低HDLコレステロール血症)、肥満等と肩を並べて、心血管事故に対する独立した危険因子として認識されるに至った(Table)。

一般住民や高血圧患者の中から心血管系疾患の高リスク者を抽出するために、米国腎臓財団(NKF)からChronic Kidney Disease (CKD):慢性腎疾患という疾患概念が提唱され定義づけられている。慢性腎疾患は推定GFRが60 ml/分/1.73 m<sup>2</sup>未満、またはGFRとは無関係に腎臓の構造または機能の異常が存在する状

1. 構造または機能の異常: GFRとは関係なく、3カ月以上にわたる組織、尿・生化学・画像所見の異常
2. 原疾患のいかんにかかわらず、GFRで60ml/分/1.73m<sup>2</sup>未満

Cockcroft-Gaultの計算式

$$\text{Gcr (ml/分)} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}}{72 \times \text{血清クレアチニン値}} \quad (\text{女性: } \times 0.85)$$

GFR: 糸球体濾過率 ※2002 NKF ガイドラインに準拠

Fig. 2. 慢性腎臓病 (Chronic kidney Disease) の定義

態と定義づけられている (Fig. 2)。前述したように慢性腎疾患患者では腎機能の低下に従い、心血管疾患とそれによる死亡が増加する。さらに透析患者では心血管死が一般住民と比較して約10~20倍高率であることも報告されている。腎障害を有することは、その程度の如何に関わらず、心血管疾患の高リスクを有することであると理解できよう。

生活習慣病の診療では腎障害に配慮しなければならない

軽度の尿異常や腎機能障害が心血管疾患に対する強力な危険因子であることが明になった。残念ながら、この認識は専門医以外の一般診療の現場では、十分に浸透しているとはいえない。しかし実際には、米国では一般成人住民の中で慢性腎疾患 (CKD) の該当者は約11%にもものぼることが報告されている<sup>2)</sup>。とりわけ高血圧患者では8倍も多いことも示されている。生活習慣病患者を数多く診療する一般診療の現場においては、相当数の慢性腎疾患患者が存在していると考えられる。

糖尿病、慢性糸球体腎炎、腎硬化症が末期腎不全の3大要因である。では、心血管疾患の高リスクとしての慢性腎疾患の成因は何であろうか。フラミンガム研究の一環として、元々慢性腎疾患を有さない一般住民において新規の慢性腎疾患発生に関する予知因子が解析されている。その結果、10年毎の加齢、BMIの増加、喫煙、糖尿病、高血圧、ベースラインの腎機能が90 ml/分/1.73m<sup>2</sup>未満が慢性腎疾患発症の予

知因子であることが報告されている<sup>3)</sup>。とりわけ、糖尿病、加齢、ベースラインの腎機能、高血圧の影響が大きい。さらにこれらの因子が複数重複するとリスクは相加的に高まる。

メタボリック症候群と慢性腎疾患発症との関連も検討されている<sup>4)</sup>。米国成人ではメタボリック症候群の存在により慢性腎疾患、微量アルブミン尿のリスクが各々2.60, 1.89倍に増加する。血圧上昇、低HDLコレステロール値、高トリグリセリド値、高血糖、腹部肥満というメタボリック症候群を構成する要素が2, 3, 4, 5と増加するに従って慢性腎疾患合併のリスクは2.2, 3.4, 4.23, 5.9倍と増加する。

慢性腎疾患患者の増加の背景には、高血圧、糖尿病、メタボリック症候群、喫煙といった近年の生活習慣の変化、生活習慣病の増加、及び高齢化が存在すると考えられる。従って、生活習慣病患者や高齢者診療が主体となっている、一般診療現場では心血管疾患の高リスクで慢性腎疾患患者が相当する存在することを念頭において診療にあたる必要がある。

なぜ慢性腎疾患は心血管疾患の危険因子なのか

高血圧、糖尿病、脂質代謝異常などの心血管疾患の古典的危険因子が慢性腎疾患発症の危険因子ともなっていることを述べてきた。心血管疾患と慢性腎疾患両者の成因が重複していることそのものが、慢性腎疾患における心血管事故多発の理由と思われる。しかしながら、それだけでは説明不可能であることが示唆されている。年齢、血圧、糖尿病の有無、血清コレステロール値、肥満等の要因を除去した後も、GFRが70 ml/分/1.73m<sup>2</sup>以下になると心血管疾患合併の頻度が1.8倍増加することが報告されている。

従来からの古典的危険因子に加えて、CRP、フィブリノーゲン、ホモシステイン、LP (a)、アポリポ蛋白Bの増加、アポリポ蛋白A1の減少等が心血管疾患発症の新しい危険因子 (Nontraditional Risk Factor) として認識されている。GFRが60 ml/分/1.73m<sup>2</sup>未満になるとこ

これらの非古典的な危険因子の合併率が増加することが報告されている<sup>5)</sup>。動脈硬化進展に炎症の関与が考えられており、CRP値は心筋梗塞と脳梗塞の独立した危険因子であることが示されている。慢性腎疾患ではCRP値上昇のリスクが約2倍に増加する。コホート研究の結果から、血漿ホモシステイン値の増加も心血管疾患発症の危険因子であることが判明している。慢性腎疾患患者ではホモシステイン値増加リスクが約8倍高くなる。

これらの古典的、非古典的危険因子のどれが慢性腎疾患における心血管疾患の原因となっているのかは、まだ確定されていない。心血管事故を回避し、慢性腎疾患患者のQOLを維持するためには、各々の危険因子がどの程度寄与しているのかを明らかにする必要がある。

#### 腎保護により心血管事故を回避できる可能性がある

微量アルブミン尿や腎機能障害が心血管疾患の危険因子であることは確立されたといえる。では、高血圧や脂質代謝異常のように、これらの危険因子に介入することにより、心血管疾患の発症を抑制することは可能だろうか。すなわち腎保護は心血管保護につながるのだろうか。その可能性を示唆する臨床研究結果が報告されている。

RENAAL研究は2型糖尿病による腎障害患者を対象としてアンジオテニンⅡ受容体拮抗薬であるロサルタン<sup>®</sup>の腎保護作用を証明したものである。本研究のサブ解析により腎保護が心血

管保護をもたらすという仮説が検証されている<sup>6)</sup>。まず、尿中アルブミン/クレアチニン比により軽度 (<1.5 g/g)、中等度 (1.5<3.0 g/g)、高度 (≥3.0 g/g) 蛋白尿群の3群に分けて解析したところ、高蛋白尿群で軽度蛋白尿群と比較して、心血管エンドポイント(心筋梗塞、脳卒中等)のリスクが1.92倍、心不全リスクが2.7倍に増加することが示された。尿中アルブミン/クレアチニン排泄量が1.0 g/g増加するに従い、心血管リスクが17%、心不全発症リスクが26%増大することになる。次いで、蛋白尿の減少率と心血管リスクとの関連が検証された。30%以上蛋白尿を減少させた群において、低反応群と比較して心血管リスクが約35%、心不全リスクが約47%減少することが明らかになった。尿蛋白量を50%減少させるに従って心血管リスクが18%、心不全リスクが27%減少することになる。

このように糖尿病性腎症において蛋白尿を減少させることが心血管疾患のリスクの減少にリンクすることが示されたわけである。蛋白尿を減少させる治療行為により心血管リスクを軽減できる可能性が生まれてきたといえよう。

#### おわりに

高血圧、糖尿病、メタボリック症候群といった生活習慣病診療全般において、心血管リスクとしての慢性腎疾患に注目する必要がある。微量アルブミン尿や軽度の蛋白尿、軽度の腎機能障害を早期に発見し、血圧管理を始めとした総合的なリスクへの介入が重要となる。

#### 参 考 文 献

- 1) Go AS et al : Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. N ENGL J MED. 351 (13) : 1296-1305. 2004
- 2) Sarnak MJ et al : Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease. Hypertension. 42 : 1050-1065. 2003
- 3) Fox CS et al : Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. JAMA. 291 (7) : 844-50. 2004
- 4) Chen J et al : The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. Ann Intern Med. 140 (3) : 167

-74. 2004

- 5) Muntner P et al : The Prevalence of Nontraditional Risk Factors for Coronary Heart Disease in Patients with Chronic Kidney Disease. *Annals of Internal Medicine*.140 (1) : 9-18. 2004
- 6) de Zeeuw D et al : Albuminuria, a Therapeutic Target for Cardiovascular Protection in Type 2 Diabetic Patients With Nephropathy. *Circulation*. 110 : 921-927. 2004