

## CKD（慢性腎臓病）と生活習慣病

猪阪 善隆

大阪大学大学院老年・腎臓内科学

(平成 25 年 3 月 6 日受付)

**要旨**：2002年に造られた新しい概念である慢性腎臓病（CKD）は、2012年にその診断基準と重症度分類が再評価され、原因、GFR、アルブミン尿よりなる、新たな重症度分類が導入された。CKD発症には、糖尿病や高血圧に加えて、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、肥満、喫煙など多くの生活習慣に関わる危険因子が関与していることが報告されている。糖尿病や高血圧などを治療するだけでなく、生活習慣の改善を行うことにより、CKDの発症および進展を予防することが可能である。このような生活習慣の改善は、末期腎不全に至る患者を減らすとともに、CKD患者に合併しやすい心血管病を防ぐことにつながる。新しいCKD重症度分類は、従来のものに比べて複雑であるが、CKDの概念を理解し、多くの国民が周知し、生活習慣を改善させることが重要である。

(日職災医誌, 61:209-213, 2013)

### —キーワード—

慢性腎臓病, アルブミン尿, 糸球体濾過量

### 1. 慢性腎臓病（CKD）とは

慢性腎臓病（CKD）は2002年に造られた新しい概念であり、末期腎不全に至る患者を減らすとともに、CKD患者に合併しやすい心血管病を防ぐことを目的としている。医療関係者のみならず、国民にもCKDの重要性とリスクが理解できやすいように、蛋白尿などの腎障害の存在、もしくは推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate；eGFR）60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満をもとに診断するという、単純なものに決められた<sup>1)</sup>。この時のCKDの重症度分類は、GFRのみで5段階に分けられており、CKD重症度が進行するほど、心血管病のリスクが高いとされ、わかりやすさという点では非常に優れたものであったが、蛋白尿の程度は、重症度分類に組み込まれていなかった。

しかし、カナダの地域住民コホート研究によると<sup>2)</sup>、蛋白尿の程度が、末期腎不全やクレアチニン値の倍化という腎障害の進展だけでなく、心筋梗塞や全死亡というアウトカムにおいても、独立したリスク因子であり、しかも、蛋白尿の程度によっては、(リスクが低いと考えられる)CKDステージ1~2の患者の方が、(本来リスクが高いと考えられる)CKDステージ3の患者より数倍リスクが高いという逆転現象が観察される。このように、GFRのみで分類した従来のCKD重症度分類は必ずしも有効

ではないことがわかる。また、150万人のメタ解析の結果から<sup>3)</sup>、GFRが同じでも、アルブミン尿(蛋白尿)が多いほどリスクが高いこと、CKDステージ3の患者でもGFRが30~44mL/min/1.73m<sup>2</sup>と45~59mL/min/1.73m<sup>2</sup>でリスクが異なること(図1)が明らかとなり、原因疾患によってもリスクが異なることも報告されている<sup>4)</sup>。このような臨床研究をもとに、2012年にCKDの診断基準と重症度分類が再評価され、診断基準は変わらなかったものの、重症度分類は、原因(Cause；C)、GFR(G)、アルブミン尿(A)によりなるCGA分類となり、GFR区分は、45mL/min/1.73m<sup>2</sup>でG3aとG3bに分割されることとなった(図2)<sup>5)</sup>。

### 2. 糖尿病とCKD

日本透析医学会(<http://www.jsdt.or.jp/>)統計調査委員会の報告によると、原疾患別の新規透析導入は、慢性糸球体腎炎に由来する患者が減少しているのに比して、糖尿病性腎症に由来する透析患者は増加しており、1998年以降は新規透析導入患者の原因疾患では糖尿病性腎症が第1位となり、2011年には、全透析患者の原疾患別割合でも、糖尿病性腎症が第1位となっている。治療法が進歩することにより1型糖尿病患者が血液透析、腹膜透析などの腎代替療法を必要とする頻度は改善してきているにもかかわらず<sup>6)</sup>、上記のように維持透析を必要とする

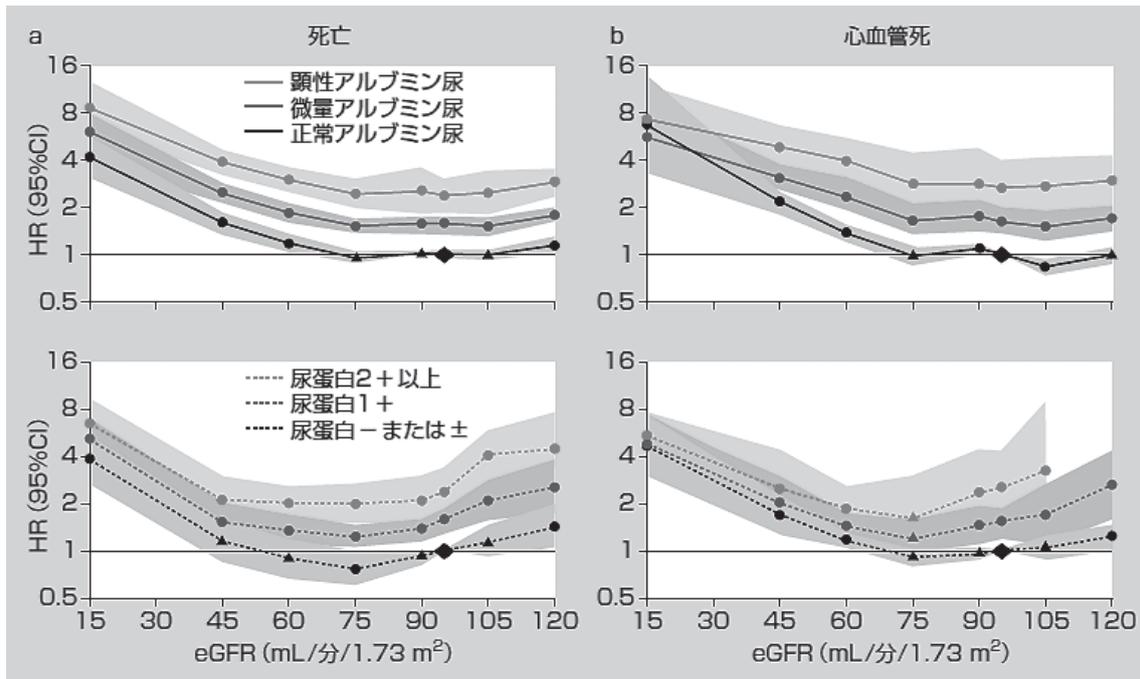


図1 死亡および心血管死の相対リスク。eGFRの低下およびアルブミン尿（蛋白尿）は死亡（a）および心血管死（b）の独立した危険因子である（文献3より引用・改変）。

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	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	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/ 1.73m²)	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			

図2 KDIGO CKD guideline 2012をもとに日本腎臓学会が改変（文献10より引用）。重症度は、原疾患、GFR、蛋白尿区分をもとに評価する。緑が基準で、黄、オレンジ、赤の順にリスクが上昇する。

糖尿病患者が増加しているのは日本の糖尿病患者が増加していることに他ならない。厚生労働省の発表によると、平成9年に糖尿病患者数および糖尿病の可能性のある人は、それぞれ690万人、680万人であったが、平成19年には890万人、1,320万人と著増している。また、糖尿病患者のうち、ほぼ半数は治療を受けていないことも報告されており、このような患者が糖尿病性腎症による透

析患者数の増加に寄与しているものと推測される。このような点を考慮すると、糖尿病の早期発見、早期治療介入に加え、生活習慣の改善が今後の透析患者数の減少につながると考えられる。

1型糖尿病の患者では、微量アルブミン尿の出現により糖尿病性腎症が発症し、年間10~20%尿アルブミンが増加し、通常10~15年後に顕性腎症期に移行すると考え

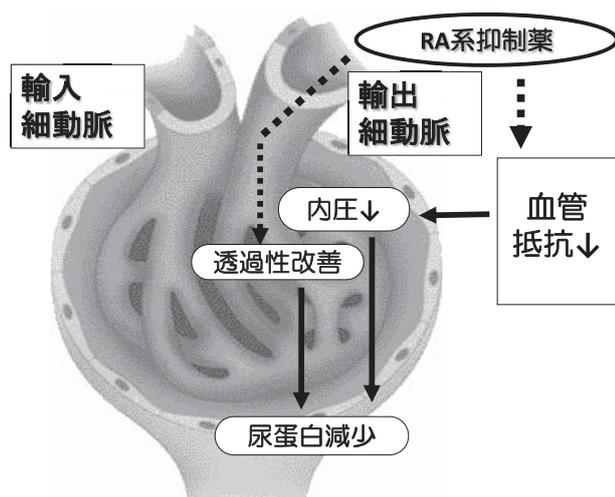


図3 RA系抑制薬は、輸出細動脈を拡張させることにより、糸球体内圧を低下させて蛋白尿を減少させるとともに、糸球体内の細胞に直接作用し、蛋白の透過性を減少させる。

られている。顕性腎症期になると、GFRが年間2~20 mL/min/1.73m<sup>2</sup>ずつ低下し、半数以上の症例で10年以内に末期腎不全に至る。また、糖尿病性腎症の前期には、GFRの顕著な増加、糸球体過剰濾過を呈することがある。一方、2型糖尿病では、糖尿病発症時期が不明瞭であることや、1型糖尿病に比して腎症発症前よりすでに高血圧を合併していることが多い。腎症を発症すれば、その臨床経過は1型糖尿病による腎症に類似することが多いが、微量アルブミン尿や蛋白尿を認めていなくても、GFRの低下を示す糖尿病の患者が多数存在することに注意する必要がある。なお、微量アルブミン尿については、午前中の随時尿を用いて尿中アルブミン/尿中クレアチニン(Cr)の測定を行い、3回測定したうち、2回以上30~299mg/gCrであれば、微量アルブミン尿と診断する。300mg/gCr以上であれば顕性蛋白尿と診断する。

### 3. CKD患者の血圧管理

微量アルブミン尿は、CKDの診断基準のひとつであるが、微量アルブミン尿自体が心血管死亡リスクであることが報告されている。このメカニズムとしては、傍髄質糸球体の輸入細動脈の内皮障害により糸球体内圧の自動調節能が維持できなくなるとアルブミン尿が出現し、そのような病態では、冠動脈や脳動脈の内皮障害も同時に生じているため心血管合併症が生じやすい、つまり、アルブミン尿を内皮障害のマーカーと考えると理解しやすい<sup>7)</sup>。

高血圧は腎障害の増悪因子であるとともに、腎障害が高血圧の原因となる。従って、腎障害の原因によらず、腎障害を合併する高血圧患者において厳格な血圧管理が必要である。高血圧性腎障害のアフリカ系アメリカ人を対象にしたAASK研究において<sup>8)</sup>、蛋白尿合併症例(尿蛋白/クレアチニン比>0.22)では厳格降圧群(目標血圧

130/80mmHg未満)の方が緩徐降圧群(目標血圧140/90mmHg未満)よりもCKDの進行抑制が認められた。また、日本人を対象としたCASE-J研究のサブ解析でも<sup>9)</sup>、CKD患者においては、収縮期血圧<130mmHg群および拡張期血圧75~80mmHg群が最も心血管病のリスクが低いことが報告された。このような報告をもとに、CKD診療ガイド2012<sup>10)</sup>では、目標血圧は130/80mmHg以下となっている。従来のガイドラインに記載されていた「尿蛋白1g/day以上の場合には125/75mmHg未満を推奨」は、今回のガイドには記載されていないが、患者の病態に合わせて125/75mmHg未満の厳格な血圧コントロールも考慮すべきである。

RA系阻害薬は、同等の降圧レベルであっても、他の降圧薬よりも、尿蛋白減少効果が強く、腎障害の進展を抑制する。これは、RA系阻害薬が糸球体輸出細動脈を拡張させて糸球体内圧を低下させることが大きな要因である(図3)。従って、糖尿病合併CKD患者および軽度以上の蛋白尿を呈する糖尿病非合併CKD患者ではRA系阻害薬が第一選択となる。一方、心臓から糸球体輸入細動脈に至る血管系の内腔が狭小化しているような病態(腎硬化症や多発性嚢胞腎、間質性腎炎など)では糸球体高血圧をきたしにくいいため、蛋白尿も軽度にとどまることが多く、上述したようなRA系阻害薬による抗蛋白尿効果や腎保護作用については確立していない。

### 4. CKDリスクとしての生活習慣病

CKD発症には、多くの危険因子が関与しており、上記の糖尿病や高血圧に加えて、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、肥満、喫煙などが報告されている(図4)<sup>11)</sup>。生活習慣病の代表であるメタボリックシンドロームがCKD発症に及ぼす影響を見た久山町研究によると<sup>12)</sup>、メタボリックシンドロームを有さない人のCKDの累積発症率が4.8%であったのに対し、メタボリックシンドロームを有する人の累積発症率は10.6%と有意に高い(p<0.01)。また、メタボリックシンドロームの構成因子数が増加するほど、CKDの累積発症率が有意に増加する。

肥満は、CKD発症のリスクであるが、沖縄県の住民健診受診者を追跡調査した報告によると、BMIが高いほど末期腎不全のリスクが増加する<sup>13)</sup>。また、尿蛋白1g/日以上肥満患者を対象とし、カロリー制限が蛋白尿を減少させるかどうか検討したスペインのランダム化並行群間比較試験によると、対照群は蛋白尿が増加傾向にあるのに対し、介入群ではBMIの低下とともに蛋白尿が減少することが報告されている<sup>14)</sup>。大規模疫学調査によると、肥満では蛋白尿が出現しやすく、糖尿病を除外しても、蛋白尿やCKDの発症に対する有意な危険因子である。MDRD研究では<sup>15)</sup>、BMIが23%増加すると10年後にステージ3~5のCKDに進行するリスクは1.23倍増加す

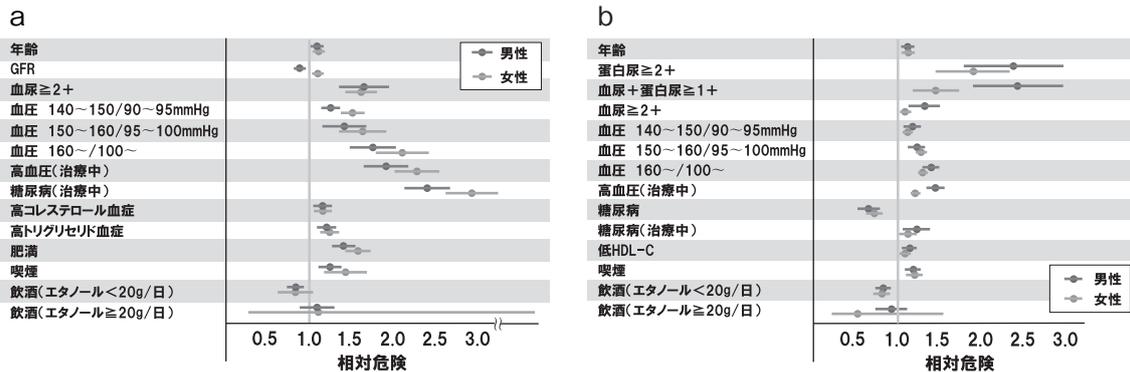


図4 CKDの危険因子 10年間に蛋白尿 (CKD ステージ1-2) (a) およびCKD ステージ3~5となる危険因子 (文献11より引用・改変)

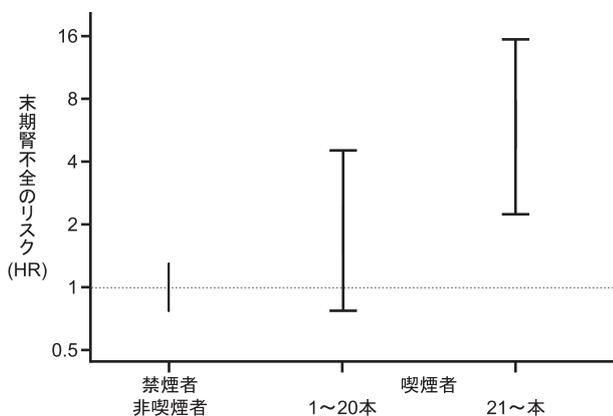


図5 喫煙のCKD進展リスク 1日21本以上の喫煙は慢性腎不全に至る相対リスクが有意に高い。

るとされる。

喫煙がCKDの発症に関与する独立した予測因子であることが、一般住民での調査で示されており (図4)<sup>11)</sup>、糖尿病患者でも喫煙が微量アルブミン尿の有意な予測因子と報告されている<sup>16)</sup>。喫煙はCKD患者の蛋白尿を増加させ、腎機能障害の進行を促進することも示されている。また、我々がIgA腎症患者を対象にCKD進展のリスクを検討した後方視的コホート研究によると、21本以上の喫煙は有意なCKD進展因子であることが明らかとなっている (図5)<sup>17)</sup>。このように、喫煙はCKDの発症に関与するとともに、進行を促進する独立した危険因子であると言える。喫煙はCKD患者における心血管病の危険因子であることも示されていることから、CKD患者では禁煙が推奨される。

アルコールは、CKD発症のリスクとは考えられていない。米国の大規模コホート研究では、中等量までのアルコール摂取とCKDの関連は否定されており<sup>18)</sup>、日本人の疫学研究でも、アルコール摂取とCKD発症の関連はなく、エタノール20g/日以下のアルコール摂取は逆にCKDの発症リスクを低下させることが報告されている (図4)<sup>11)</sup>。我々が健診受診者を対象に蛋白尿出現のリスク

を検討したところ、同じアルコール摂取レベルであっても、 $\gamma$ -GTPが高値であるほど、蛋白尿のリスクが高いことを確認している。

睡眠時間が1日6時間に満たない人は、早死する確率が12%高くなるという報告があるが、我々が、健診データをもとに、睡眠時間とCKD発症のリスクを検討した後方視的コホート研究においても、5時間未満の短時間睡眠は蛋白尿陽性となるリスクが有意に高いことが示されている<sup>19)</sup>。

## 文献

- 1) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39: S1-266, 2002.
- 2) Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, et al: Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 303: 423-429, 2010.
- 3) Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al: Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 375: 2073-2081, 2010.
- 4) Nakayama M, Sato T, Miyazaki M, et al: Increased risk of cardiovascular events and mortality among non-diabetic chronic kidney disease patients with hypertensive nephropathy: the Gonryo study. *Hyperten Res* 34: 1106-1110, 2011.
- 5) Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al: The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 80: 17-28, 2011.
- 6) Nishimura R, Dorman JS, Bosnyak Z, et al: Incidence of ESRD and survival after renal replacement therapy in patients with type 1 diabetes: a report from the Allegheny County Registry. *Am J Kidney Dis* 42: 117-124, 2003.
- 7) Ito S: Cardiorenal connection in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 16: 8-16, 2012.
- 8) Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al: Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephro-

- sclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 285: 2719—2728, 2001.
- 9) Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al: Relationship between the achieved blood pressure and the incidence of cardiovascular events in Japanese hypertensive patients with complications: a sub-analysis of the CASE-J trial. *Hyperten Res* 32: 248—254, 2009.
  - 10) CKD 診療ガイド 2012. 東京医学社, 2012.
  - 11) Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, et al: Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 71: 159—166, 2007.
  - 12) Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, et al: Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Kidney Dis* 48: 383—391, 2006.
  - 13) Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, et al: Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 65: 1870—1876, 2004.
  - 14) Morales E, Valero MA, Leon M, et al: Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 41: 319—327, 2003.
  - 15) Fox CS, Larson MG, Leip EP, et al: Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 291: 844—850, 2004.
  - 16) Chase HP, Garg SK, Marshall G, et al: Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type I diabetes. *JAMA* 265: 614—617, 1991.
  - 17) Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, et al: Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 56: 313—324, 2010.
  - 18) Knight EL, Stampfer MJ, Rimm EB, et al: Moderate alcohol intake and renal function decline in women: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1549—1554, 2003.
  - 19) Yamamoto R, Nagasawa Y, Iwatani H, et al: Self-reported sleep duration and prediction of proteinuria: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 59: 343—355, 2012.

---

別刷請求先 〒565-0871 吹田市山田丘 2-2  
大阪大学大学院老年・腎臓内科学  
猪阪 善隆

**Reprint request:**

Yoshitaka Isaka  
Division of Geriatric Medicine and Nephrology, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2, Yamada-oka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan

## Chronic Kidney Disease and Lifestyle Disease

Yoshitaka Isaka

Division of Geriatric Medicine and Nephrology, Osaka University Graduate School of Medicine

Substantial controversial findings have been reported about the use of estimated glomerular filtration rate (eGFR) and albuminuria to define chronic kidney disease (CKD) and assign its stages. Recently, eGFR and albuminuria were independently associated with risk of mortality, progression of kidney disease, and cardiovascular events. Therefore, Japanese Society of Nephrology assigned new CKD stages assessed by cause, eGFR and albuminuria. It has been reported that several lifestyle diseases, e.g. diabetes, hypertension, and hyperlipidemia, are associated with the onset and progression of CKD. In addition, some life style, smoking and obesity, are linked with CKD. In addition to the treatment of diabetes or hypertension, improvement in lifestyle would lead to the decrease in the onset and progression of CKD.

(JJOMT, 61: 209—213, 2013)