

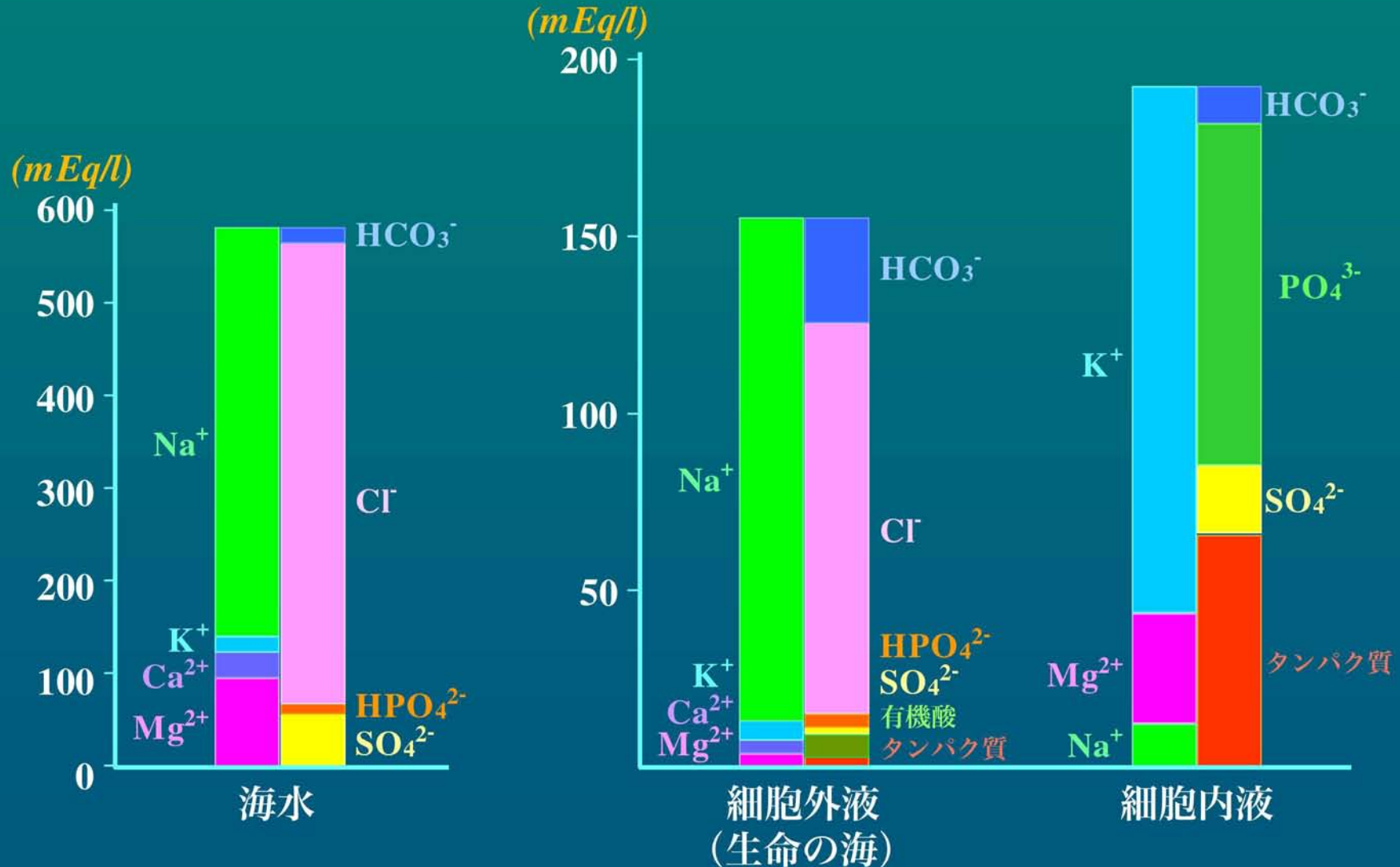
慢性腎臓病 (CKD) の 国民的脅威

腎臓病の基本を考える

腎臓病の基本

- 腎臓の大切さ
 - » 腎臓こそ生命の起源
 - » なぜ腎臓は2個あるのだろうか
- 腎臓のしくみ
 - » 構造の特徴と働き
 - » 腎の重要性を示す数値
- 末期腎不全の原疾患
- 慢性腎不全の進行抑制対策

腎臓こそ生命の起源



生命の誕生と進化

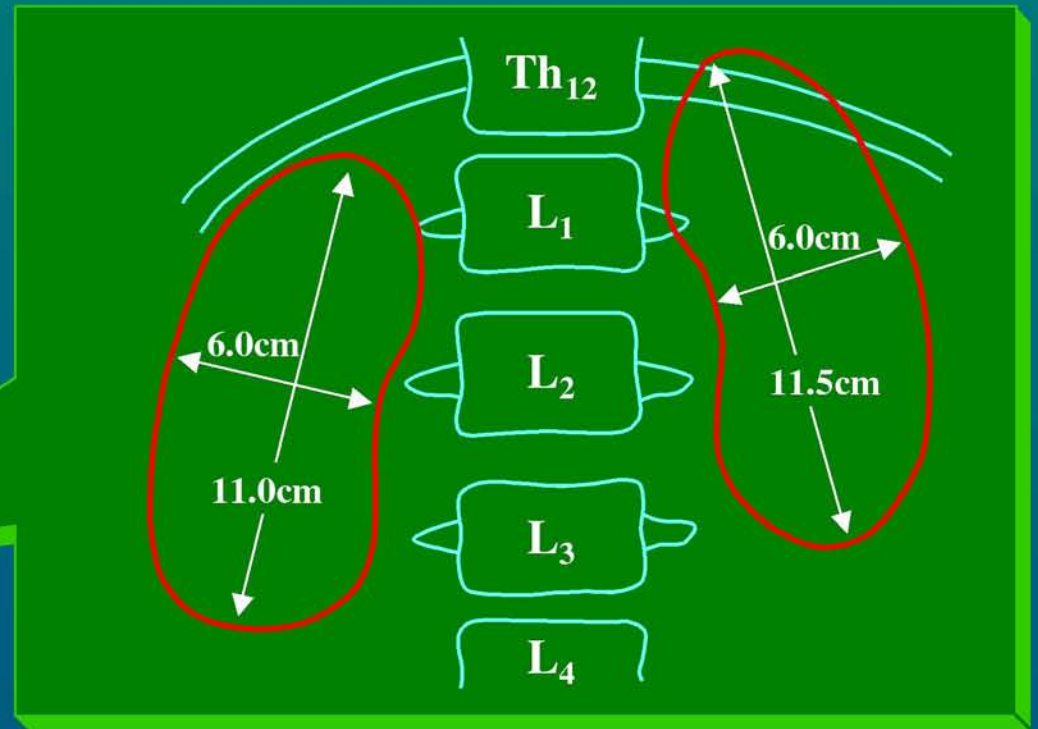
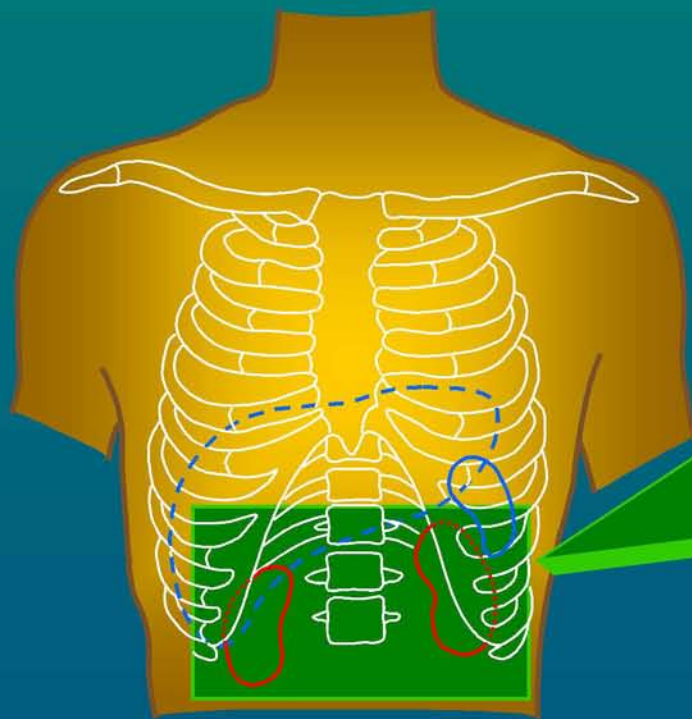
- 腎臓こそ生命の起源 -

- 生命は単細胞として
原始時代に海で誕生した
- 多細胞生物では
排泄器官 (腎臓の基) なしに生存は不可
- 循環系の誕生
腎の働きを効率化
- 臓器間の調整 = 神経系

なぜ 神様は腎臓を 2 個授けて下さった - 腎臓こそ生命の起源 -

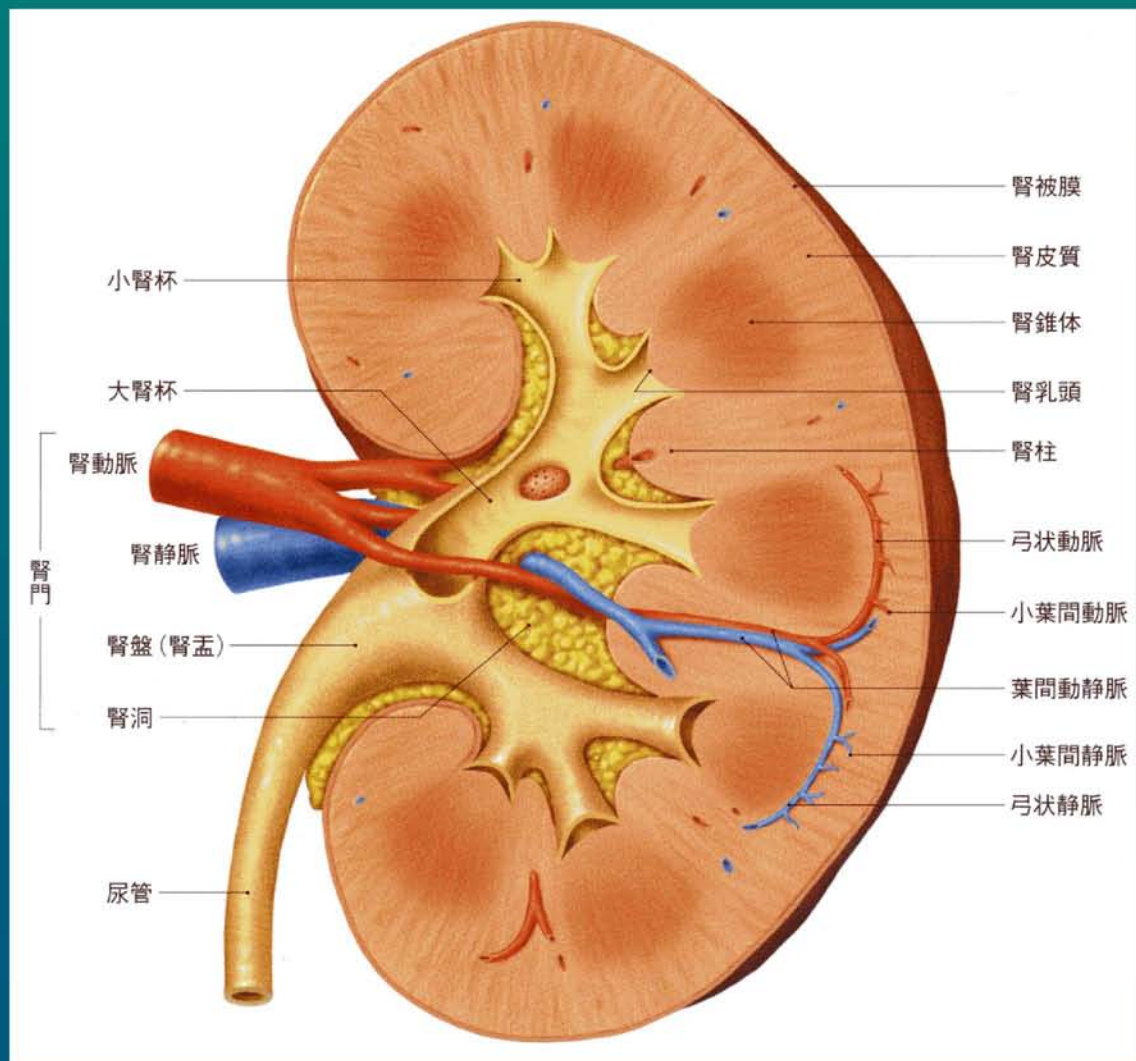
- 脳や心臓は 1 個しかない
- 銀行のオンライン・コンピューターは並列処理
- 飛行機は左右にエンジン
- 最近のトヨタ・センチュリーもエンジンを 2 個

腎臓の位置と大きさ

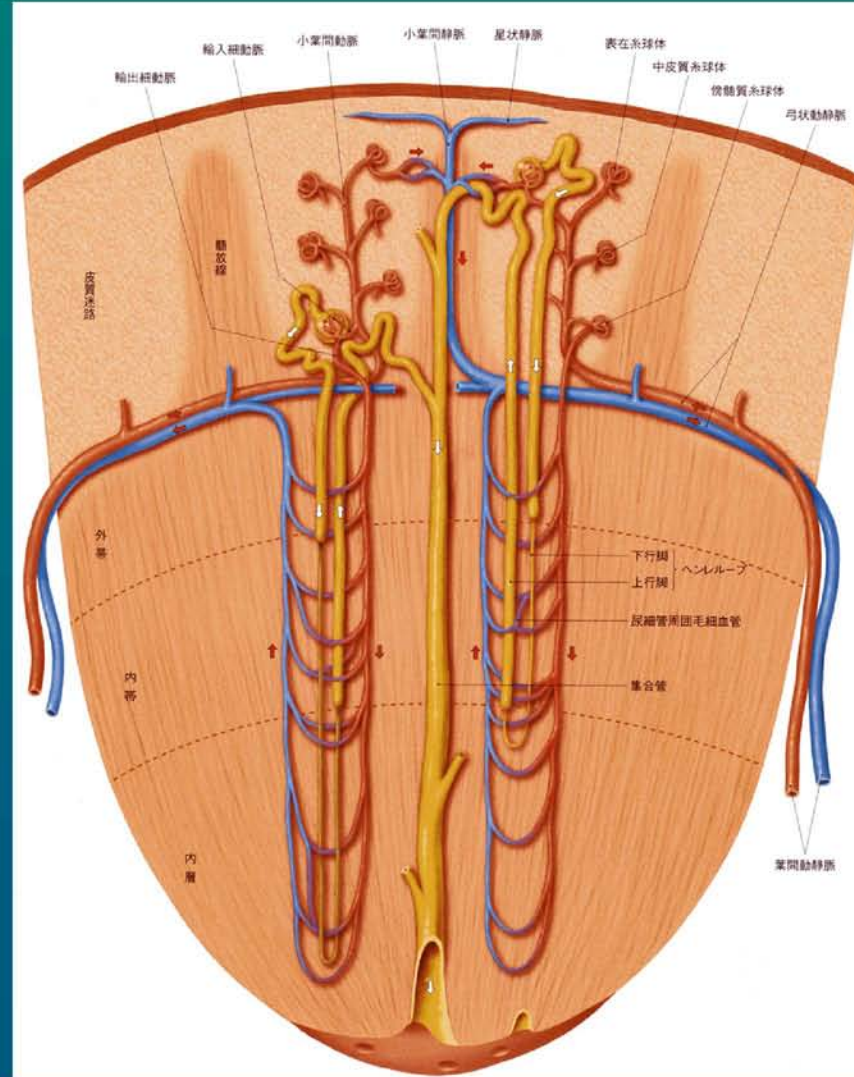


腎臓の位置

腎の断面図

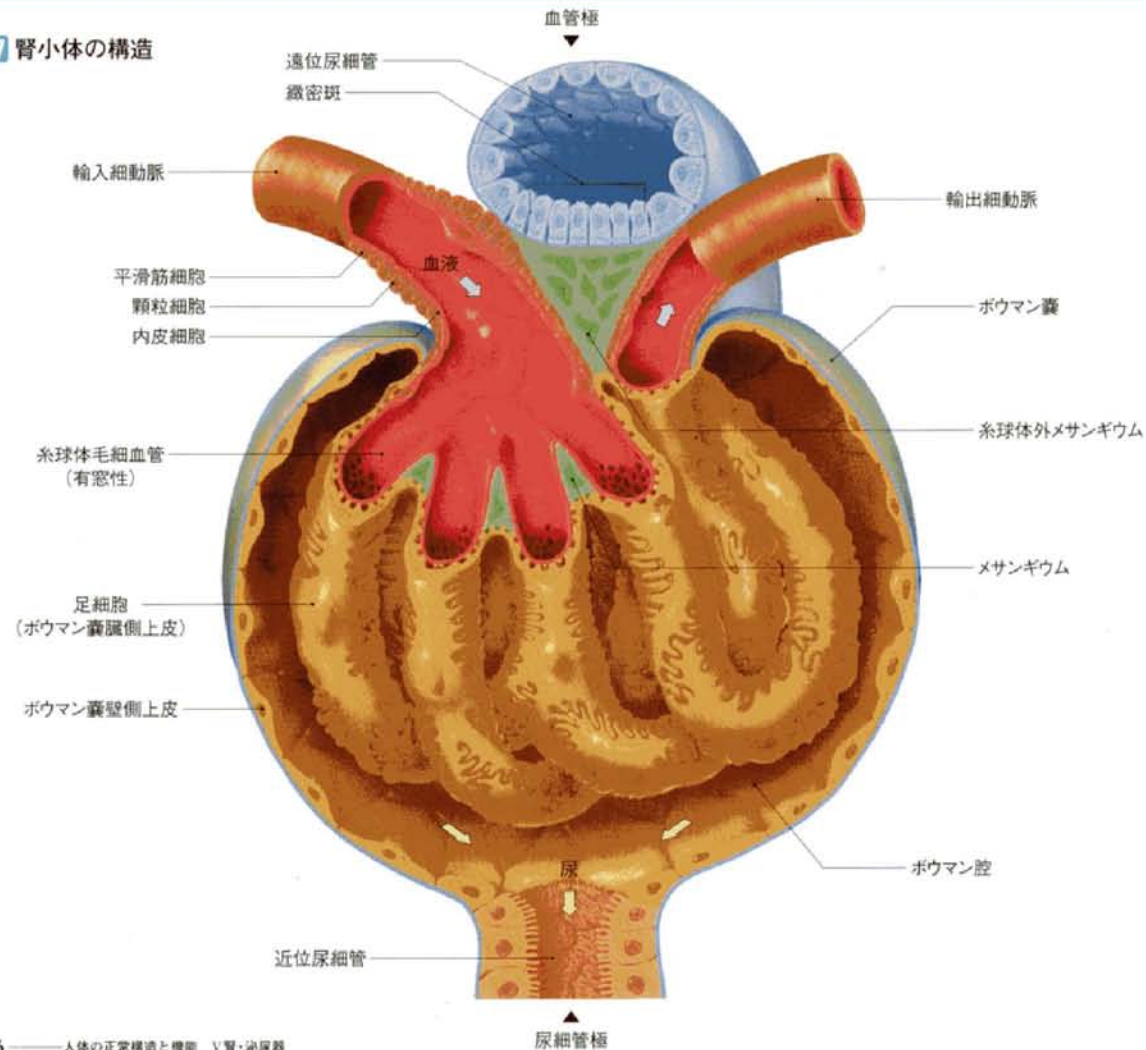


腎の構造上の特徴

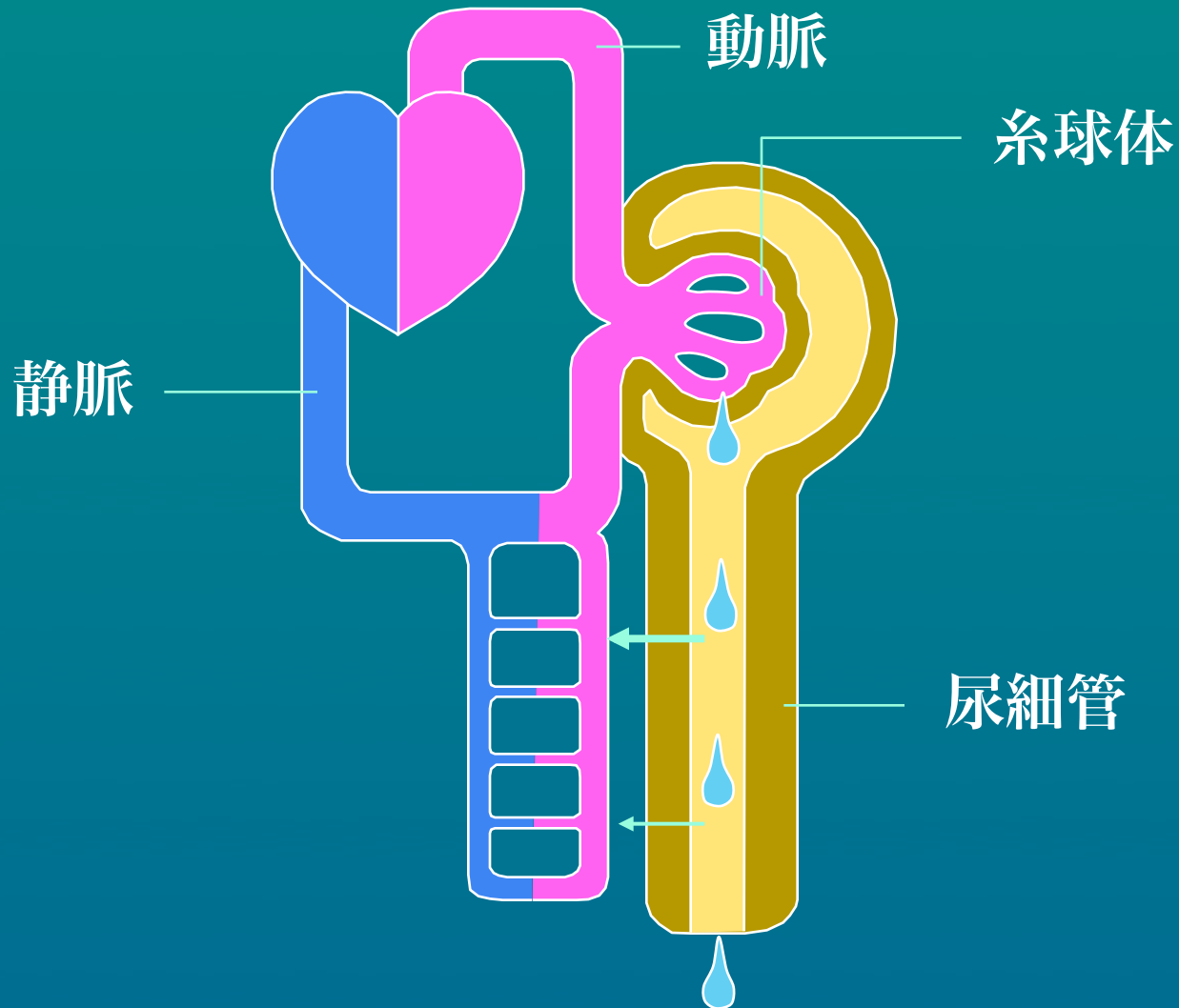


糸球体の構造

17 腎小体の構造



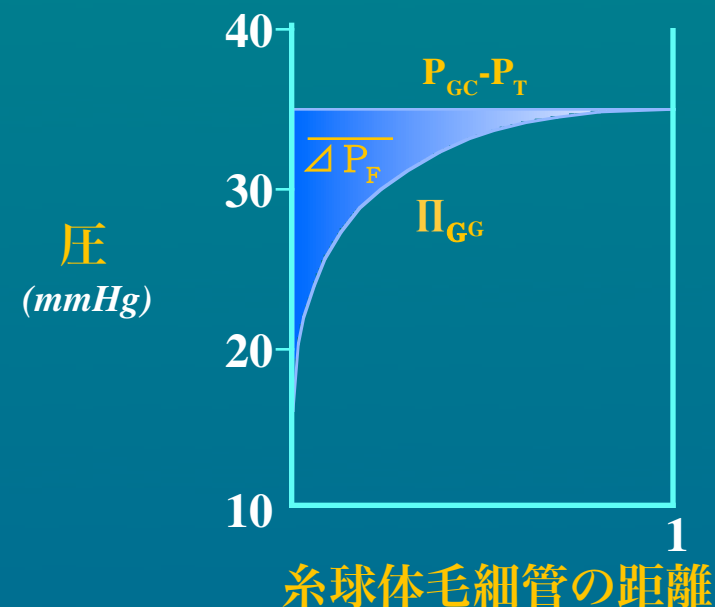
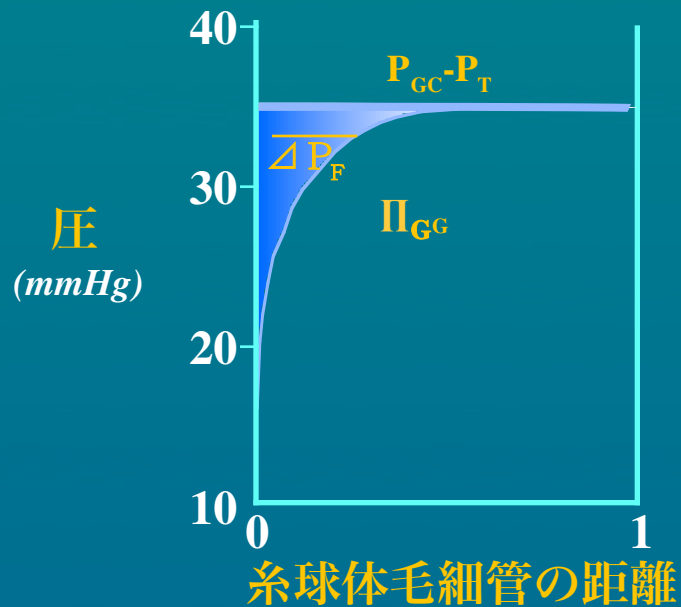
腎の機能単位モデル



糸球体濾過の動力学

濾過圧平衡下

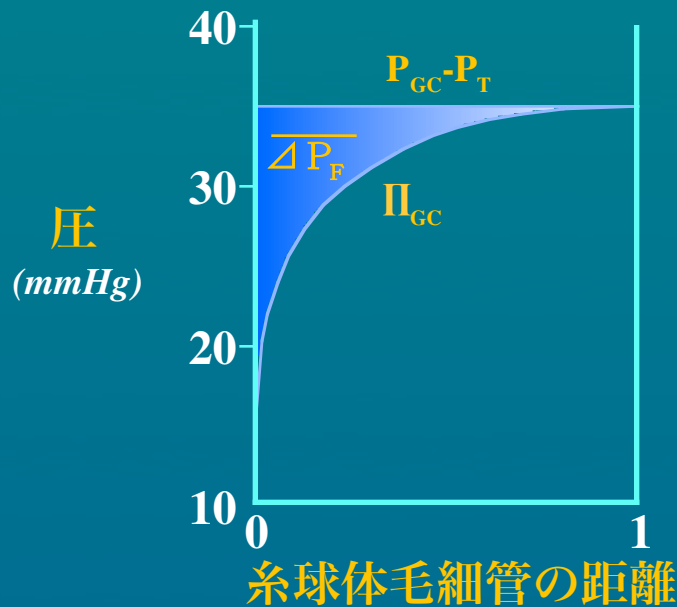
	輸入端	輸出端
P_{GC}	46	46
P_T	- 12	- 12
Π_{GC}	- 17	- 34
ΔP_F	17 mmHg	0 mmHg



糸球体濾過の動力学

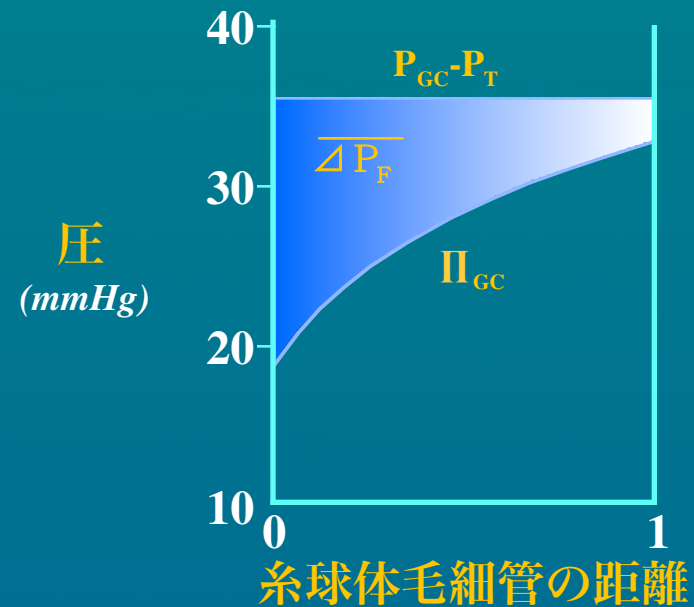
濾過圧平衡下

	輸入端	輸出端
P_{GC}	46	46
P_T	- 12	- 12
Π_{GC}	- 17	- 34
ΔP_F	17 mmHg	0 mmHg

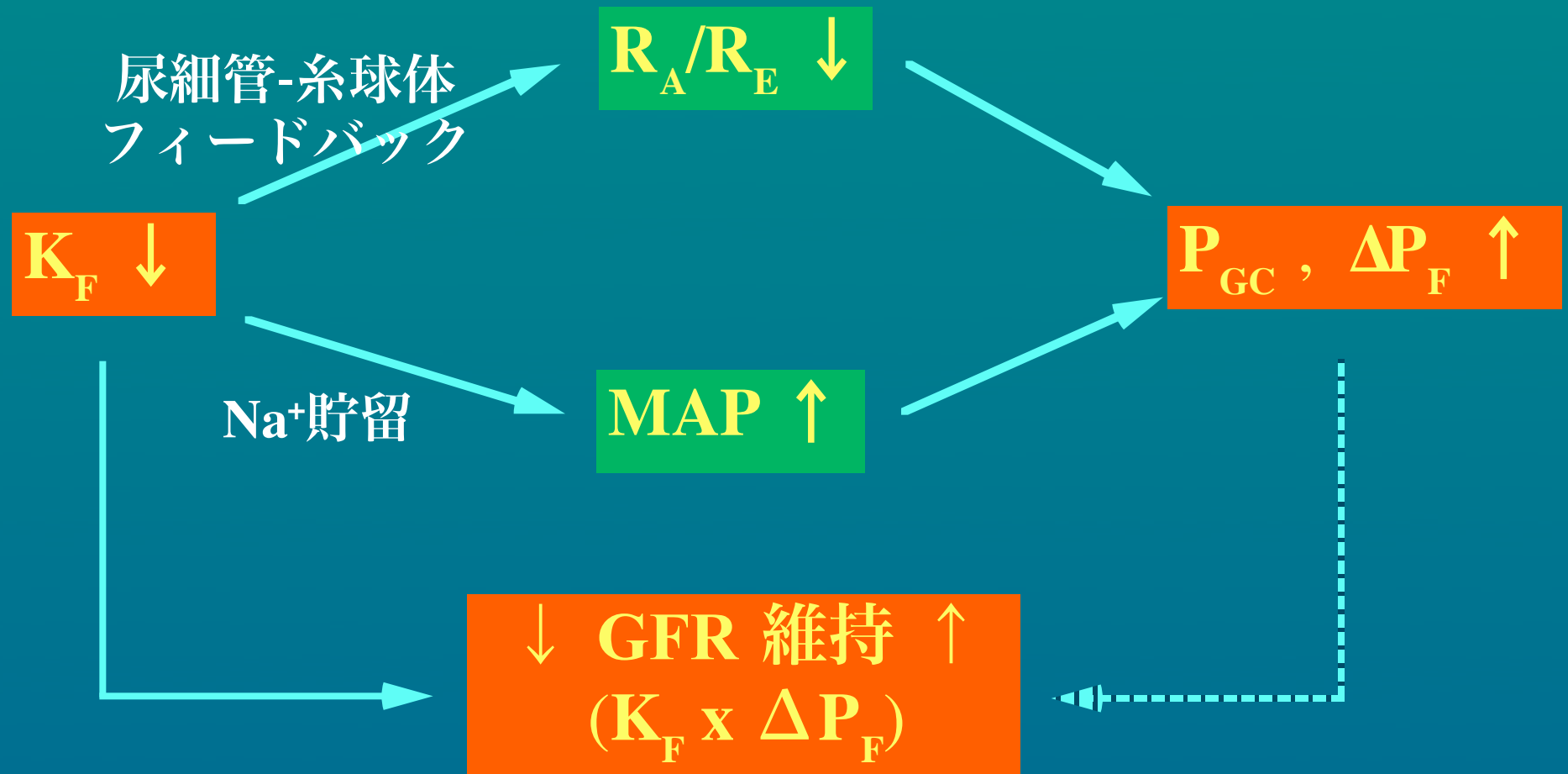


濾過圧非平衡下

	輸入端	輸出端
P_{GC}	49	49
P_T	- 14	- 14
Π_{GC}	- 19	- 33
ΔP_F	16 mmHg	2 mmHg



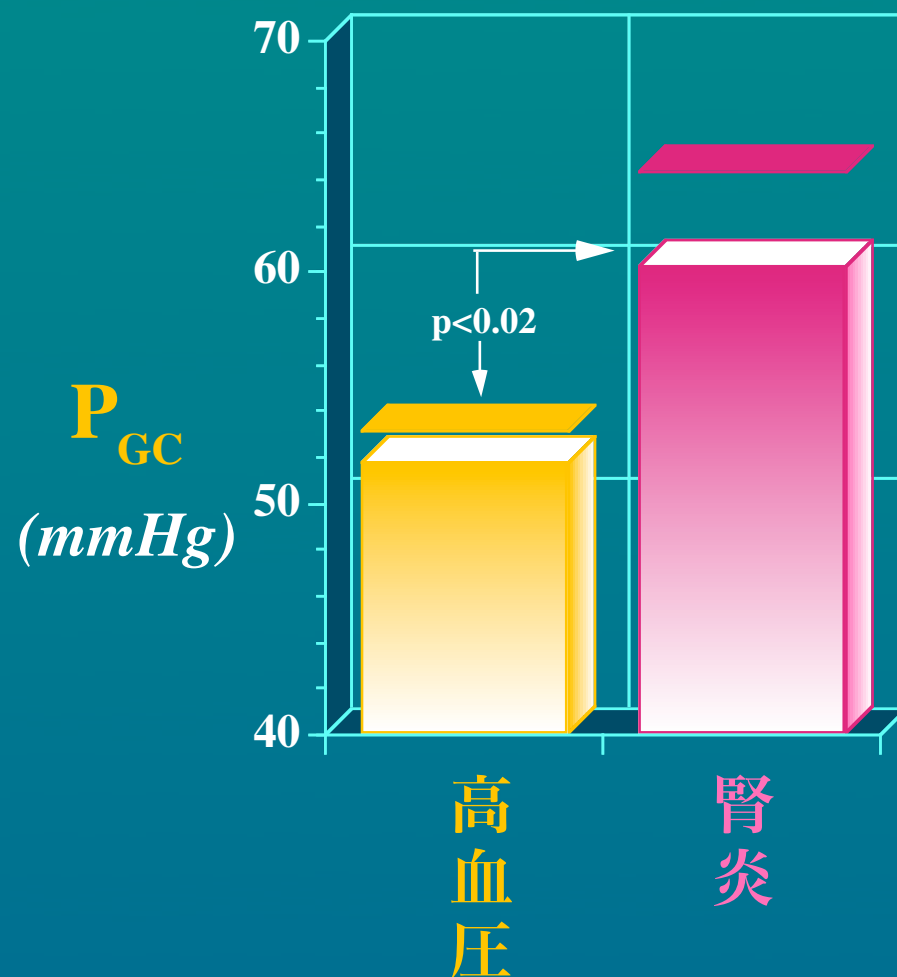
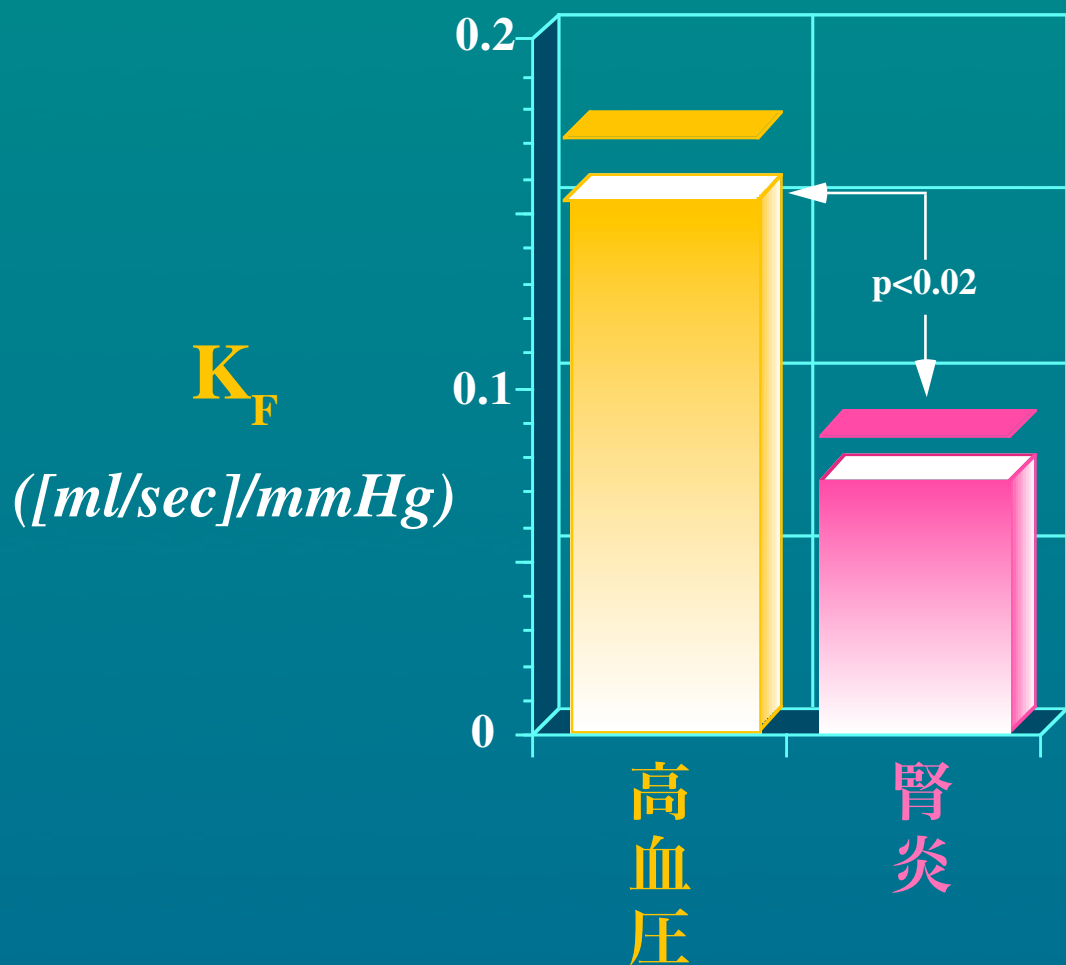
GFR = 糸球体濾過能 x 代償能



腎予備能の発現

- 濾過圧平衡から非平衡へ
 - › 濾過面積を全て利用
- 糸球体高血圧の出現
 - › 尿細管-糸球体フィードバック
 - › 全身血圧上昇

腎炎に於ける糸球体血行動態



Kimura G, et al: Intrarenal hemodynamics in patients with essential hypertension. Circ Res 69:421-428, 1991

Kimura G: Glomerular function reserve and sodium sensitivity. Clin Exp Nephrol 9:102-113, 2005

GFR減少までの代償機能

ステップ	病期	全限外 濾過係数	濾過面積 予備	有効発現 限外濾過 係数	糸球体 血压	全身 血压	糸球体 濾過量
0	正常	～	温存	～	～	～	～
1	予備能 不全	↓	消失	～	～	～	～
2	濾過係数 低下						
3	血压上昇			↓	↑	↑	
4	糸球体 濾過量減少					↑	↓

「GFR = 糸球体濾過能」 でないことを熟知すべき

- GFRは 濾過能と代償能の総和の表現
- 腎生検にて糸球体が荒廃していても
GFRが正常値を示すことは珍しくない
- GFR低下による早期の腎障害の検出には限界
- “GFR = 腎機能評価の Golden Standard”
この考え方には限界
- GFR測定の精度をいくら上げても
この限界を打破することは不可能

腎の予備能にもっと目を向ける必要性

腎の機能と尿毒症

	自然腎の働き	障害時の症候（尿毒症）	代替療法の効果
1	体液調節 老廃物排泄 体液量一定化 電解質組成維持 酸-塩基バランス	BUN、クレアチニン上昇 高血圧、浮腫、心不全 高カリウム、リン、低カルシウム アシドーシス	+
2	内分泌機能 レニン エリスロポエチン 活性型ビタミンD	高血圧 貧血 骨代謝異常	-

尿毒症とは

尿毒症 = 腎不全の終末像

“尿に排泄されるべき毒素が全身を冒す”

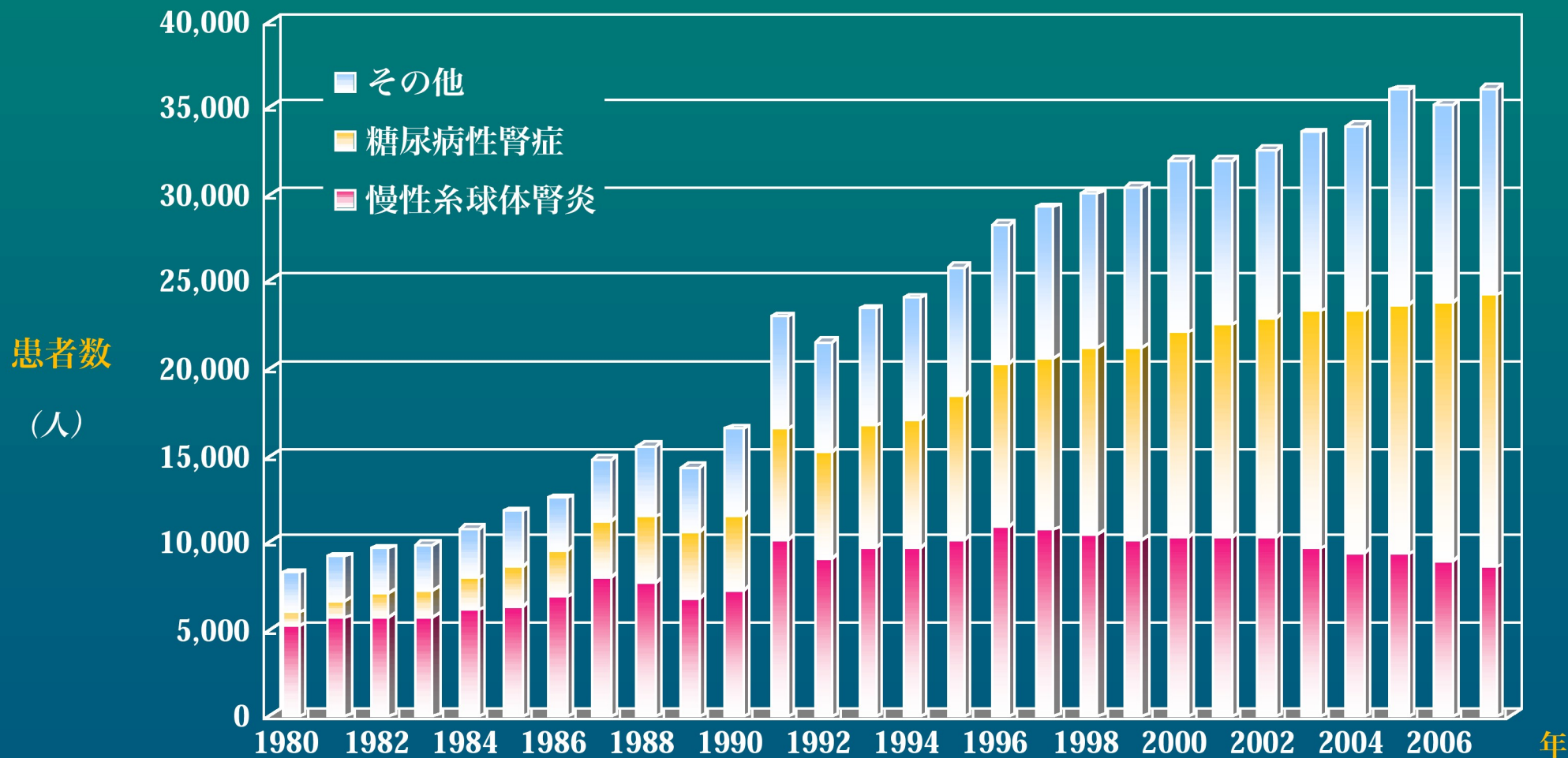
単一の尿毒症物質の存在は否定的

体液過剰、アシドーシス、

高窒素-アンモニア血症、高カリウム血症

などが複合的に症状発現

原疾患別年間末期腎不全発症数の推移



腎障害を進行させる共通の最終機構 - 糸球体高血圧学説 -

正常

糸球体病変：濾過係数低下

非代償期

代償期

~ 糸球体血圧

~ 糸球体血圧

↑ 糸球体血圧

~ 濾過係数

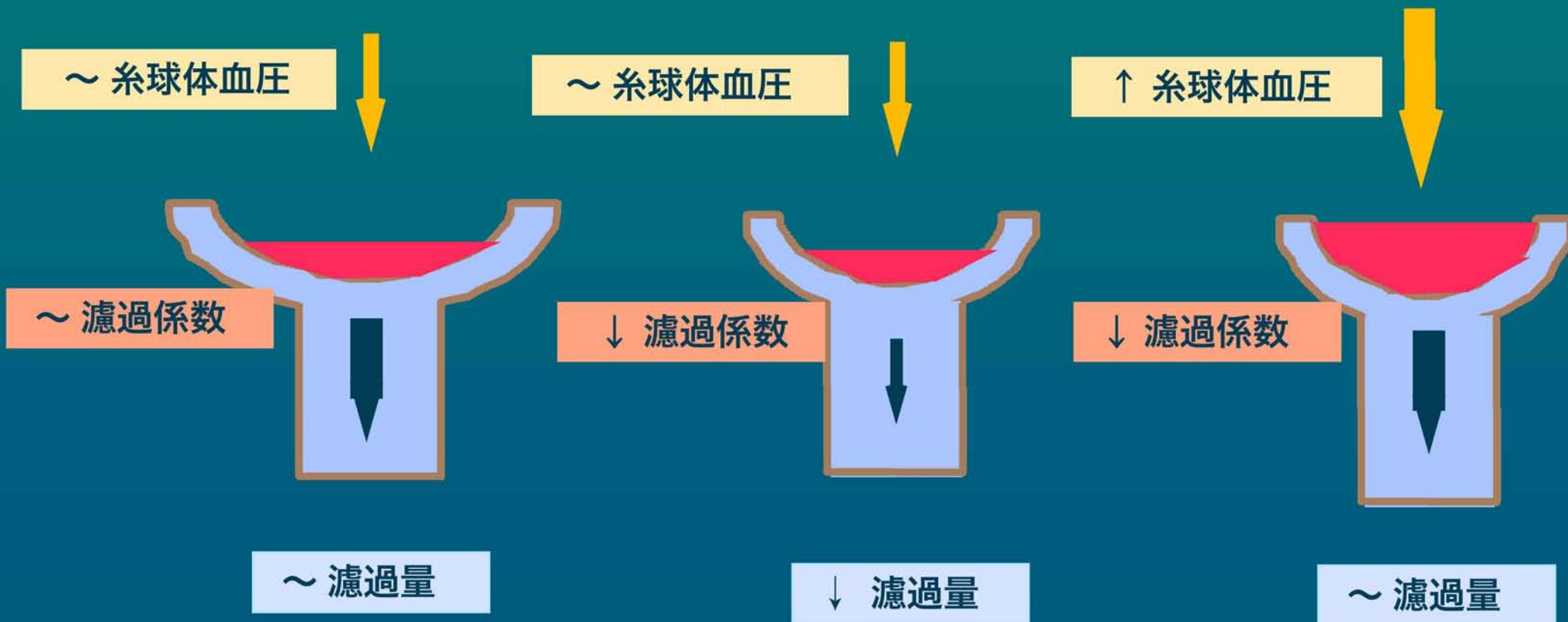
↓ 濾過係数

↓ 濾過係数

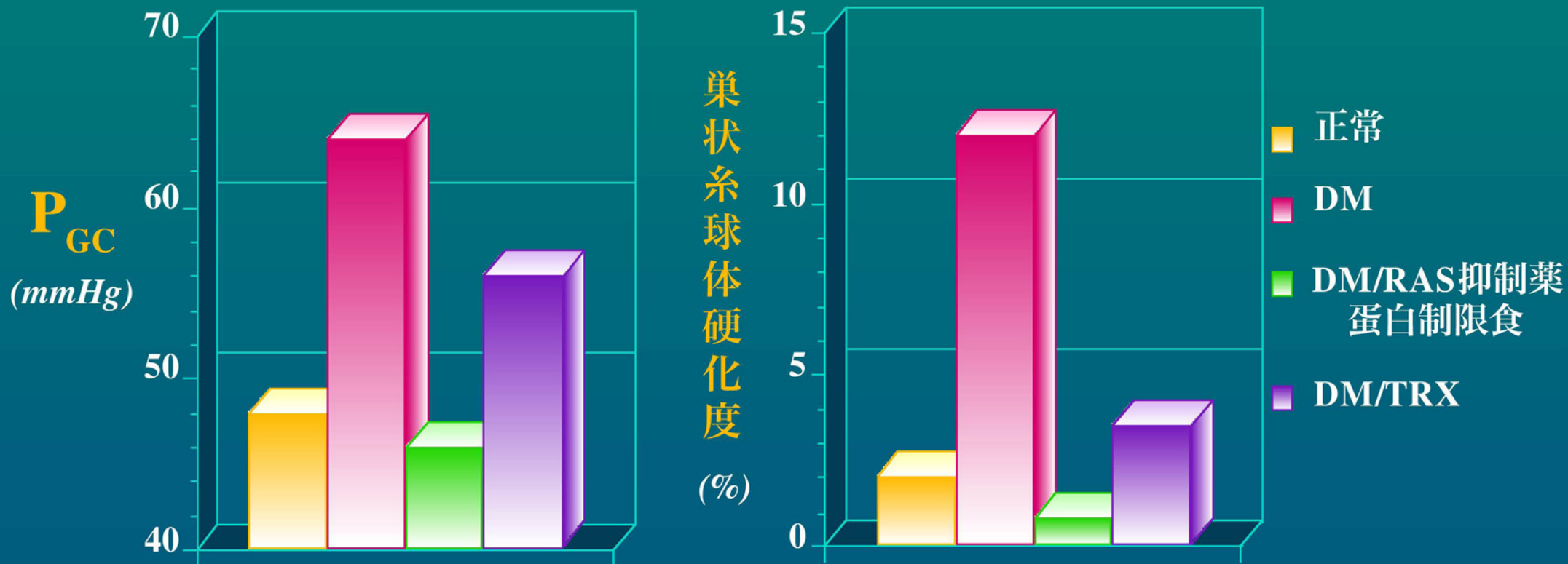
~ 濾過量

↓ 濾過量

~ 濾過量



糖尿病性腎症の実験モデルに対する RA系抑制薬の腎保護作用



腎に対する前負荷軽減と後負荷軽減療法

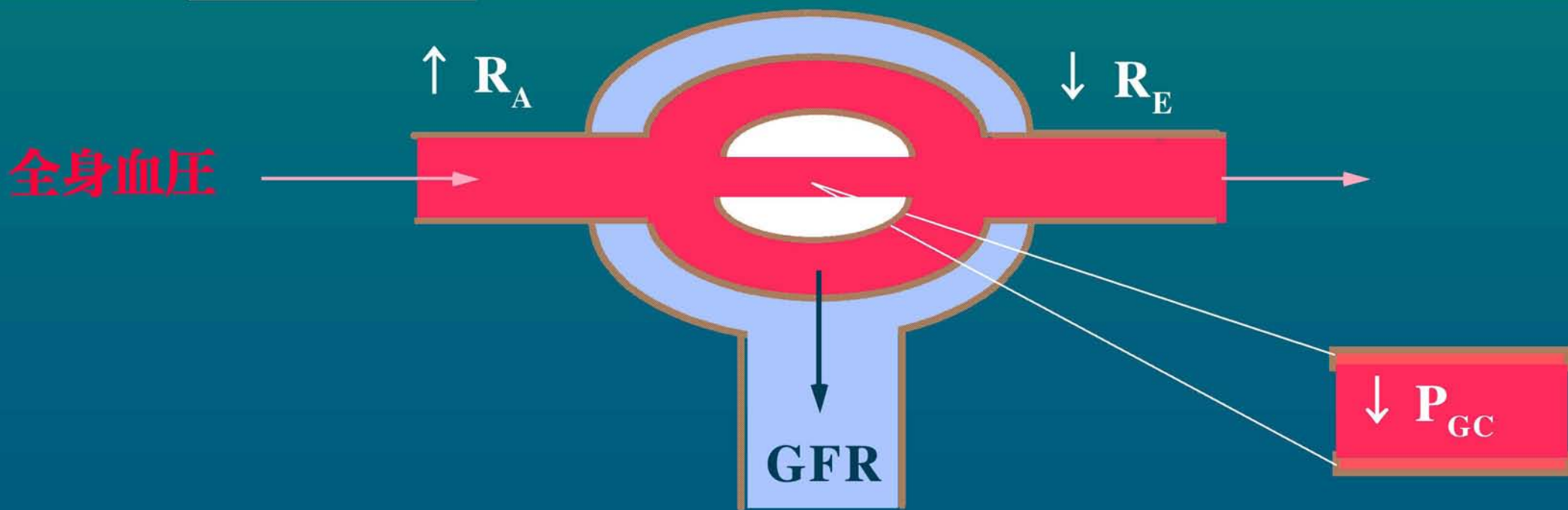
前負荷軽減

蛋白制限

糸球体

後負荷軽減

RA系抑制薬



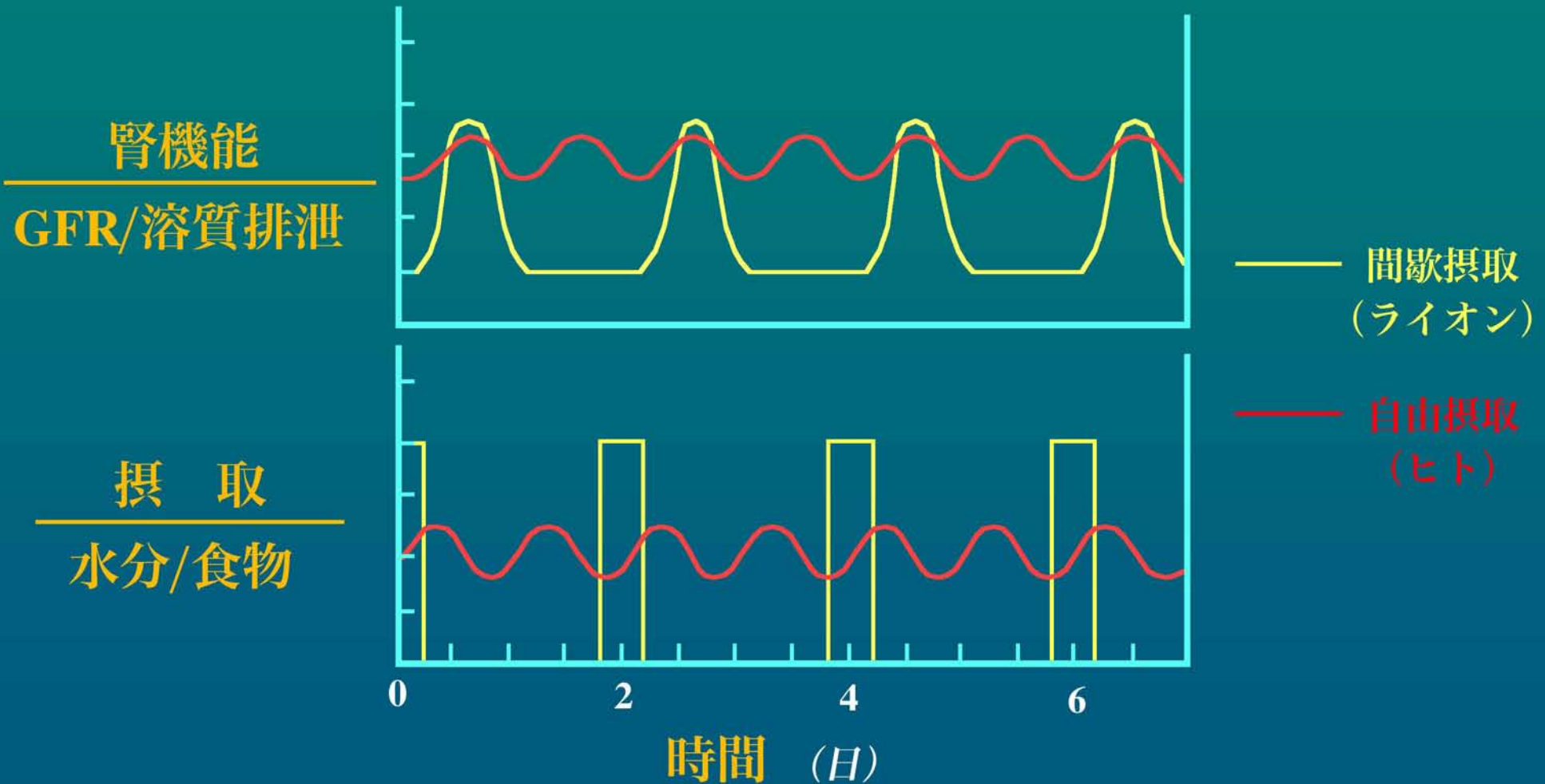
(DeJong PE et al: J Am Soc Nephrol 3: 1333, 1993 改変)

変換酵素阻害薬と蛋白制限食の 蛋白尿減少に対する相加効果



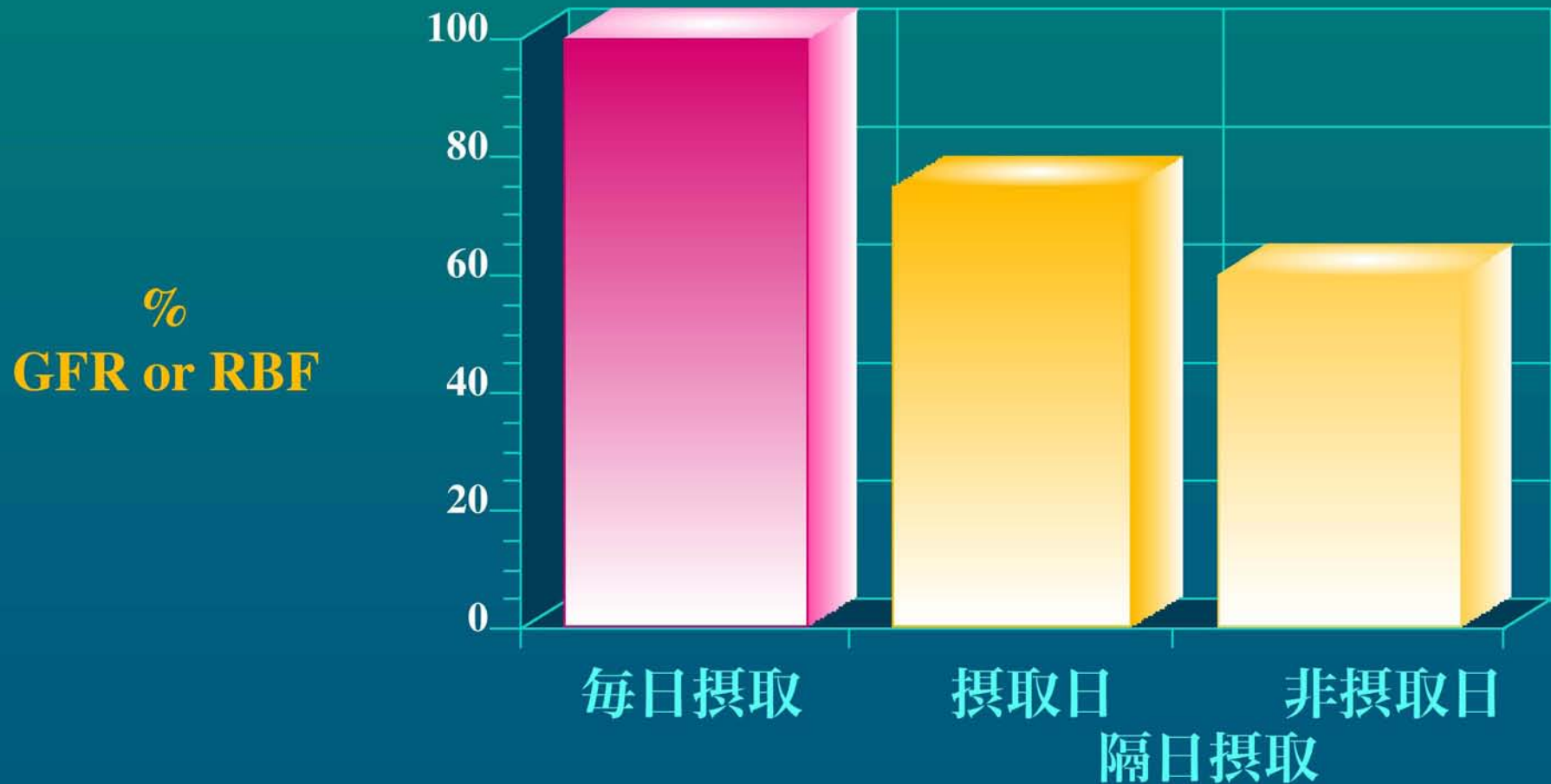
低蛋白食 (0.3g/kg/日) と ACEI(enalapril 20mg) 1週間の効果; 非糖尿病性腎症(n=17)
(Ruilope LM et al: J Am Soc Nephrol 3:1307-1311, 1992)

摂取行動パターンの腎機能に対する影響 (仮説)

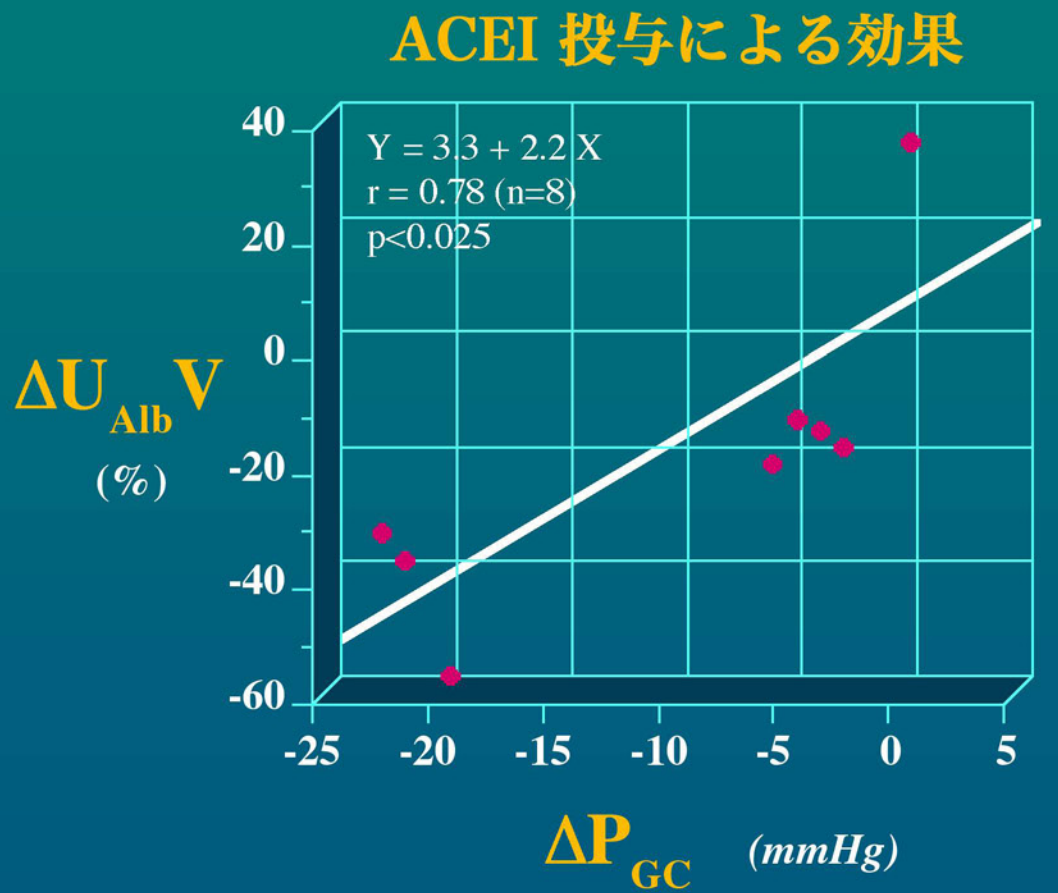
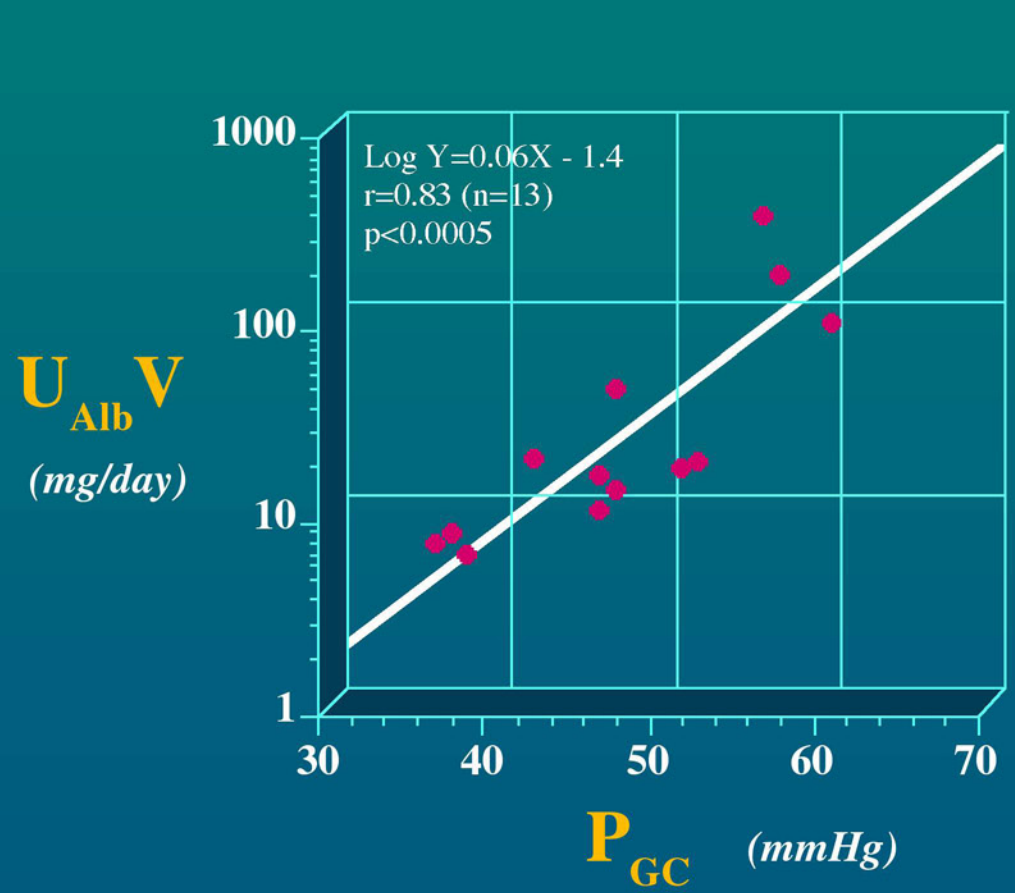


摂取行動パターンの腎機能に対する影響

- 満腹摂取 25週後：ラット -



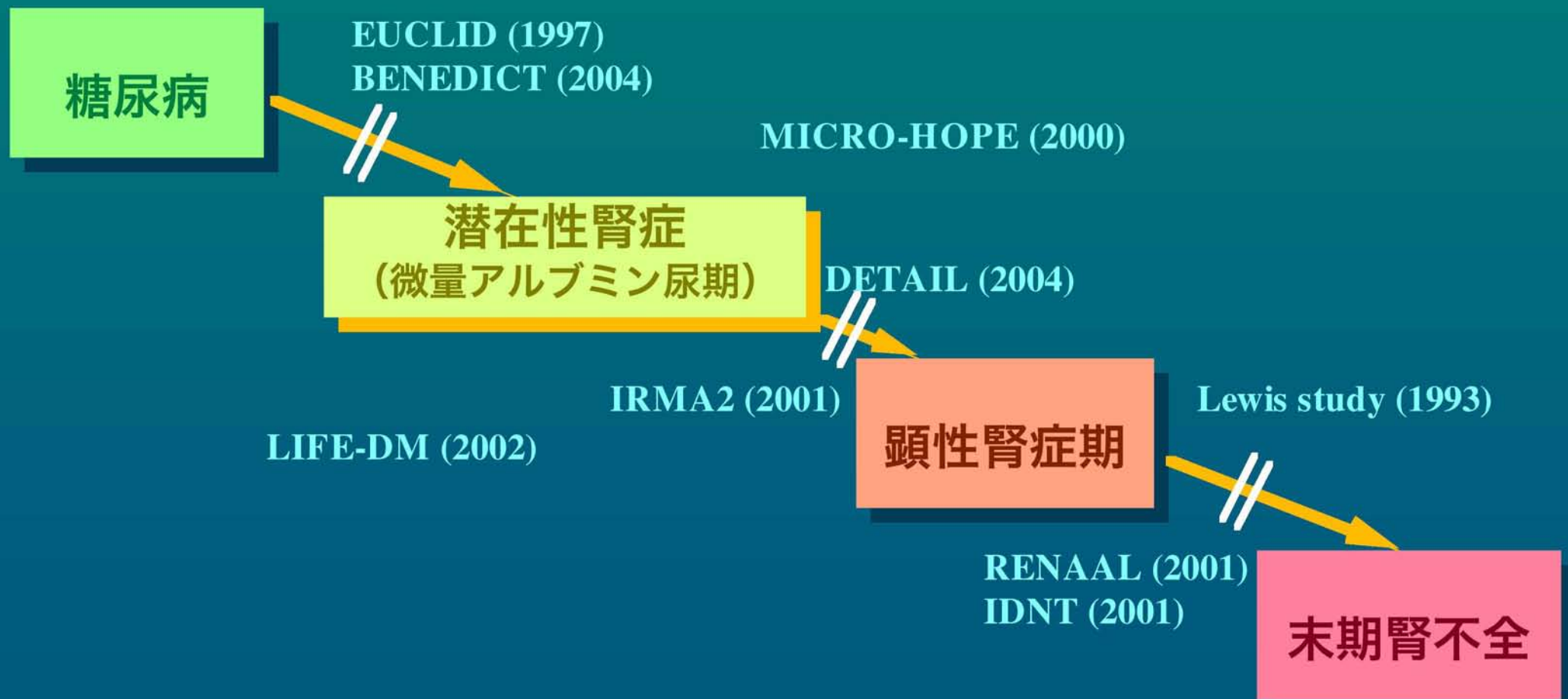
糸球体血圧と蛋白尿の関連 - 臨床的解析



Imanishi et al: Mechanism of decreased albuminuria caused by angiotensin converting enzyme inhibitor in early diabetic nephropathy. *Kidney Int* 52 (Suppl 63): S198-S200, 1997

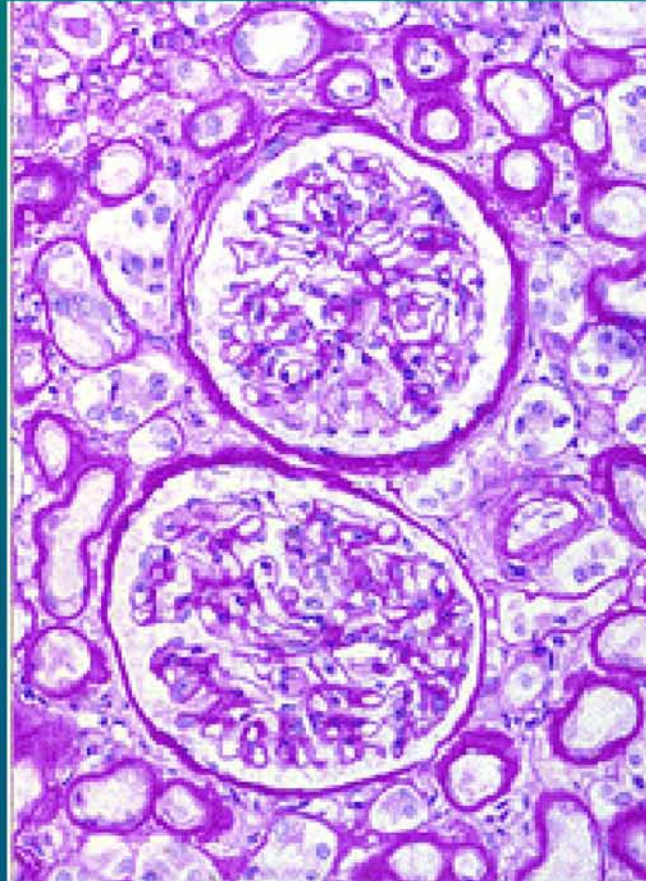
確立した RA 系抑制薬の腎保護作用

実験的事実 = 臨床的 evidences

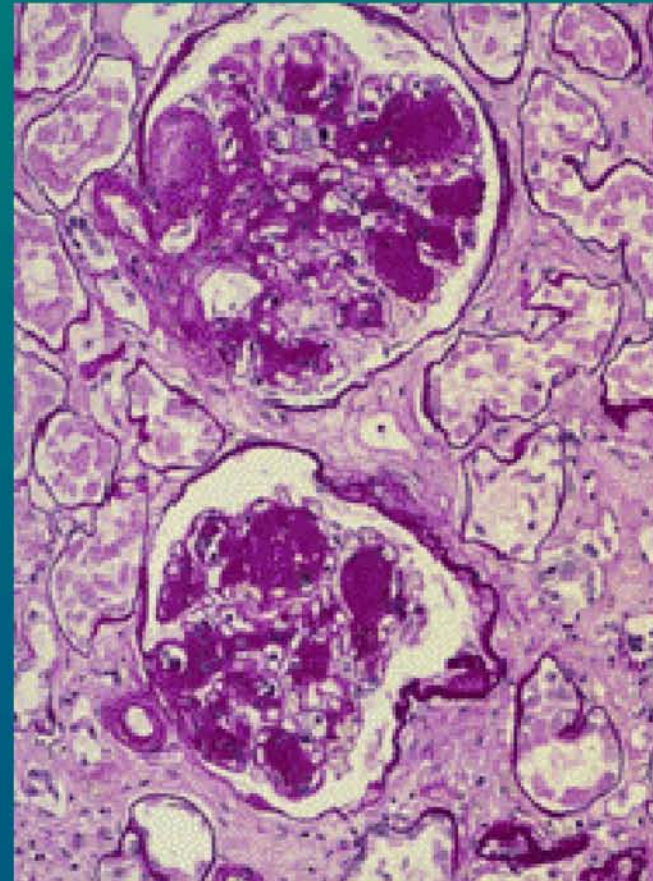


片側性腎動脈狭窄を合併した 糖尿病患者の剖検腎組織

狭窄側



非狭窄側



長期的に見た腎保護作用獲得を示唆する 治療開始早期の所見

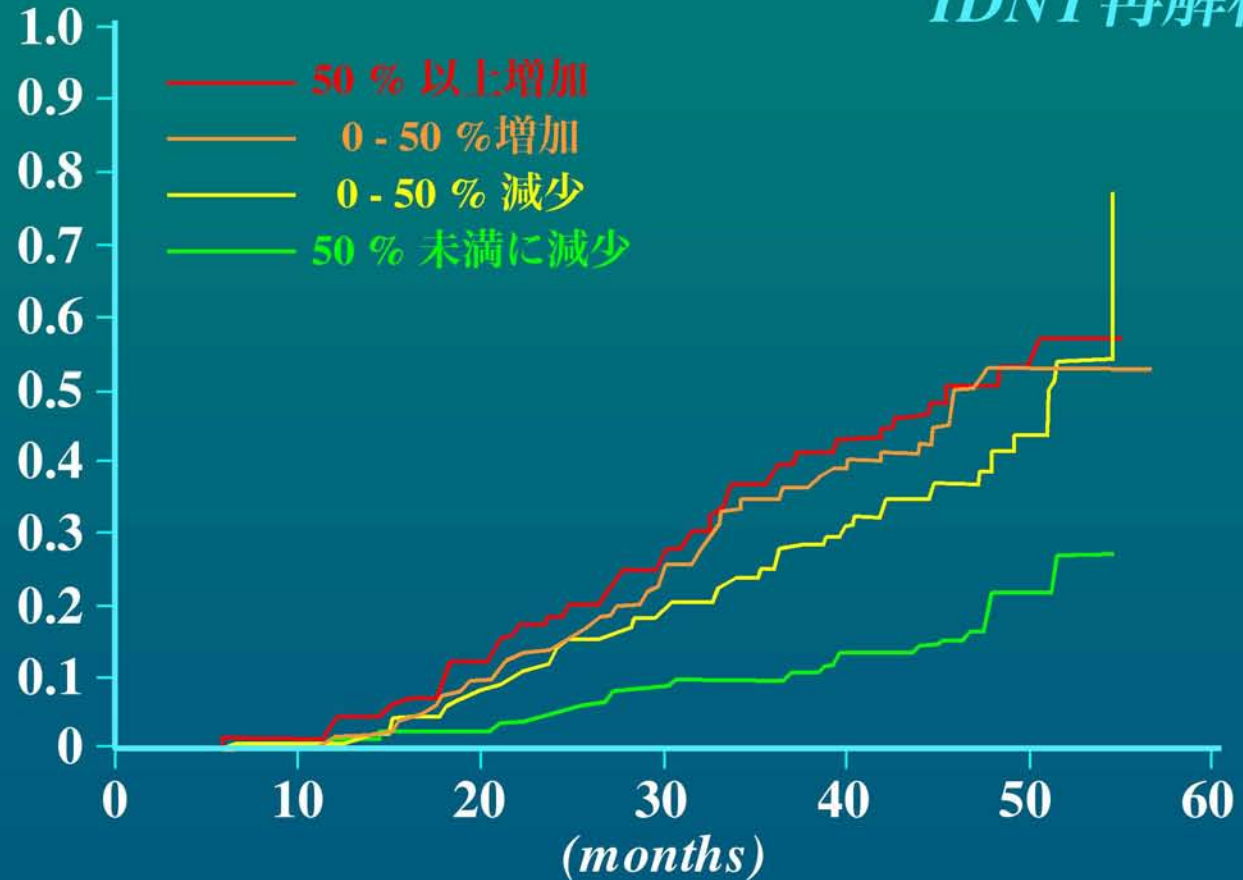
所見	判定基準
蛋白尿減少 (1 - 2 カ月)	約 50 % 以上減少
糸球体濾過量減少 (3日 - 1週間)	血清クレアチニンにして 10 - 20 % の上昇

いずれも糸球体血圧の低下を反映か

蛋白尿減少と腎不全抑制予測

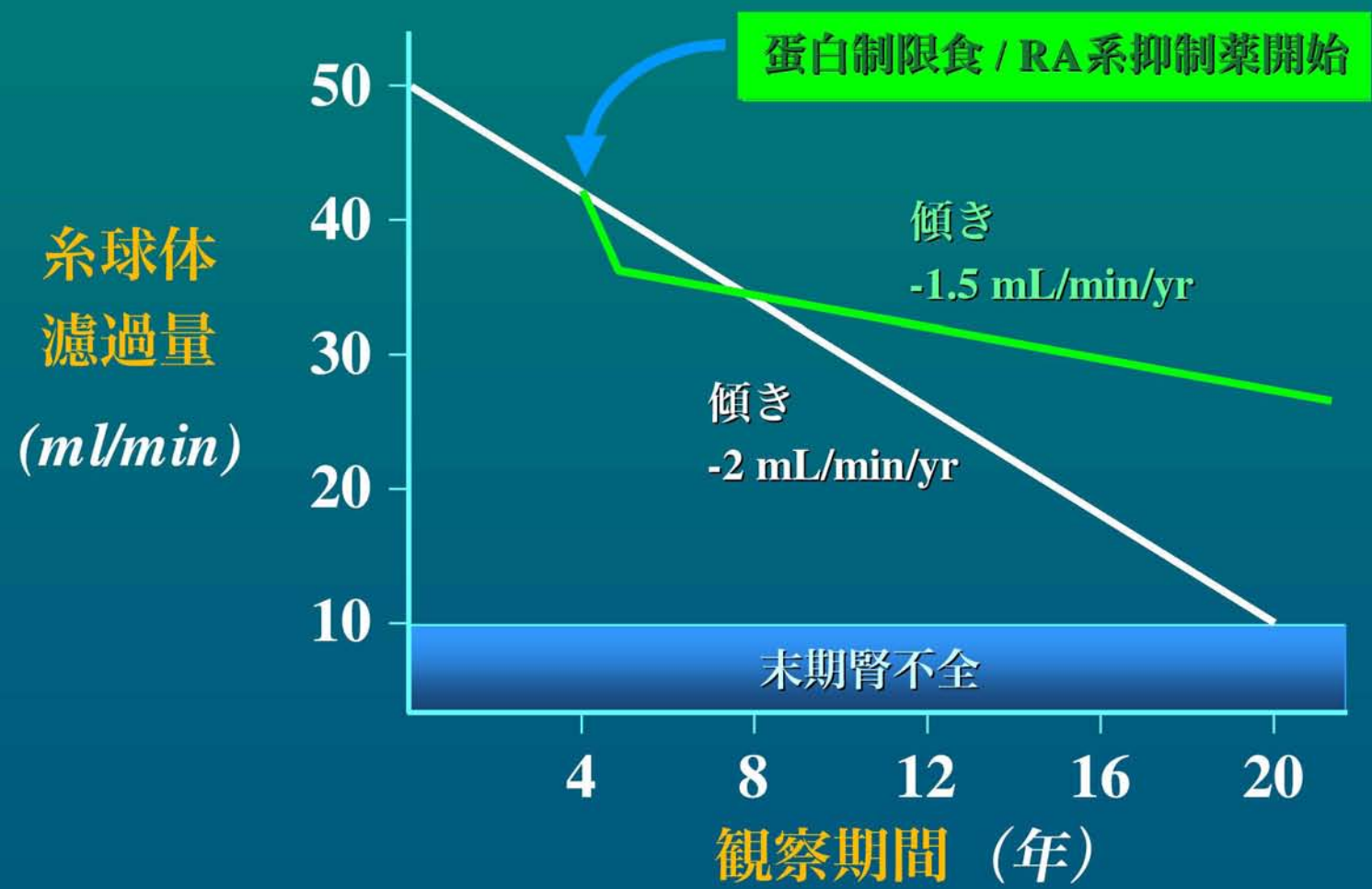
IDNT再解析

血清クレアチニン2倍化、
6 mg/dl 越え、末期腎不全
累積率
(%)



2型DM顕性腎症 (n=1,647)を対象としたIDNTの再解析. ARB投与1年後に尿蛋白が半減すると末期腎不全のリスクは半分以下 (0.44 p<0.001)に低下 Atkins RC, et al: Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. Am J Kid Dis 45:281-287, 2005

腎保護療法による糸球体濾過量の変化



血清クレアチニンはなぜ腎機能の指標？

クレアチニンは糸球体濾過量物質

$$U_{cr} \times V = P_{cr} \times GFR$$

$$GFR = U_{cr} \times V / P_{cr}$$

クレアチニン産生量が一定 $U_{cr} \times V = \text{一定}$

$$P_{cr} \times GFR = U_{cr} \times V \text{ (一定)}$$

$$1/P_{cr} = GFR / U_{cr} \times V \text{ (一定)}$$

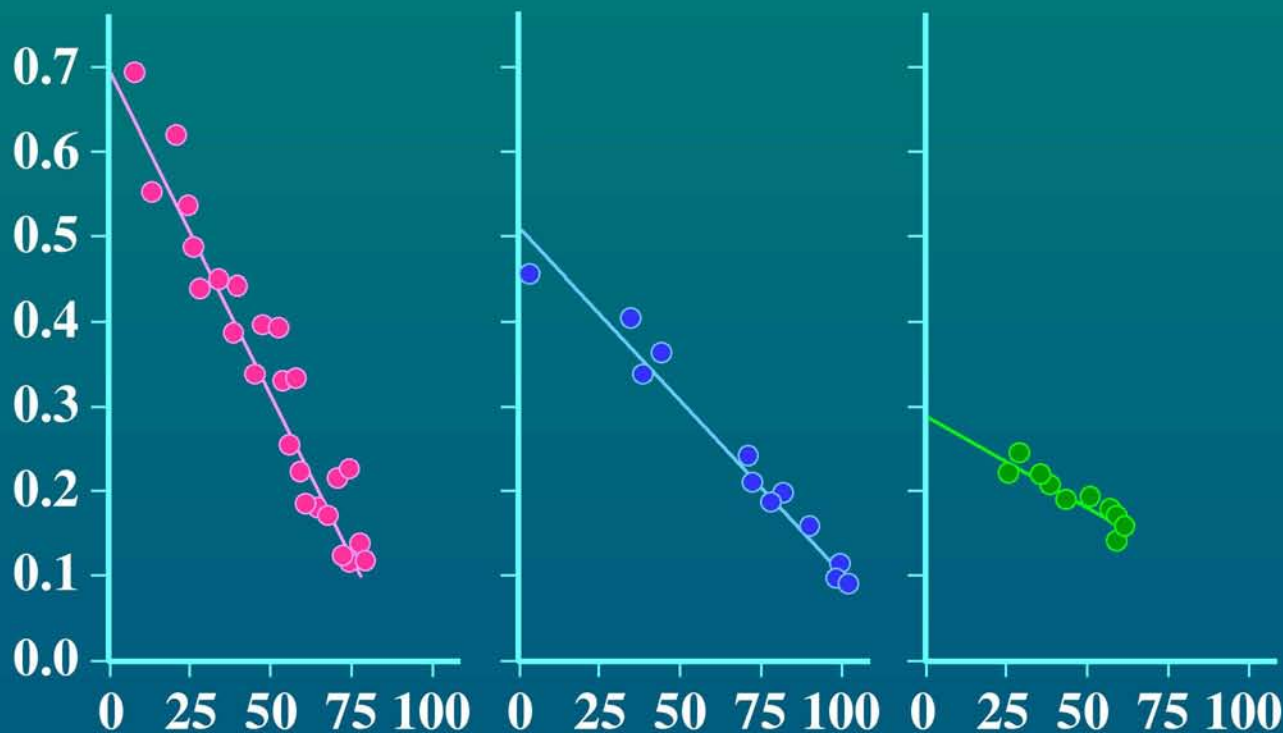
腎不全進行速度の原疾患別比較

糖尿病性腎症

慢性糸球体腎炎

多発性嚢胞腎

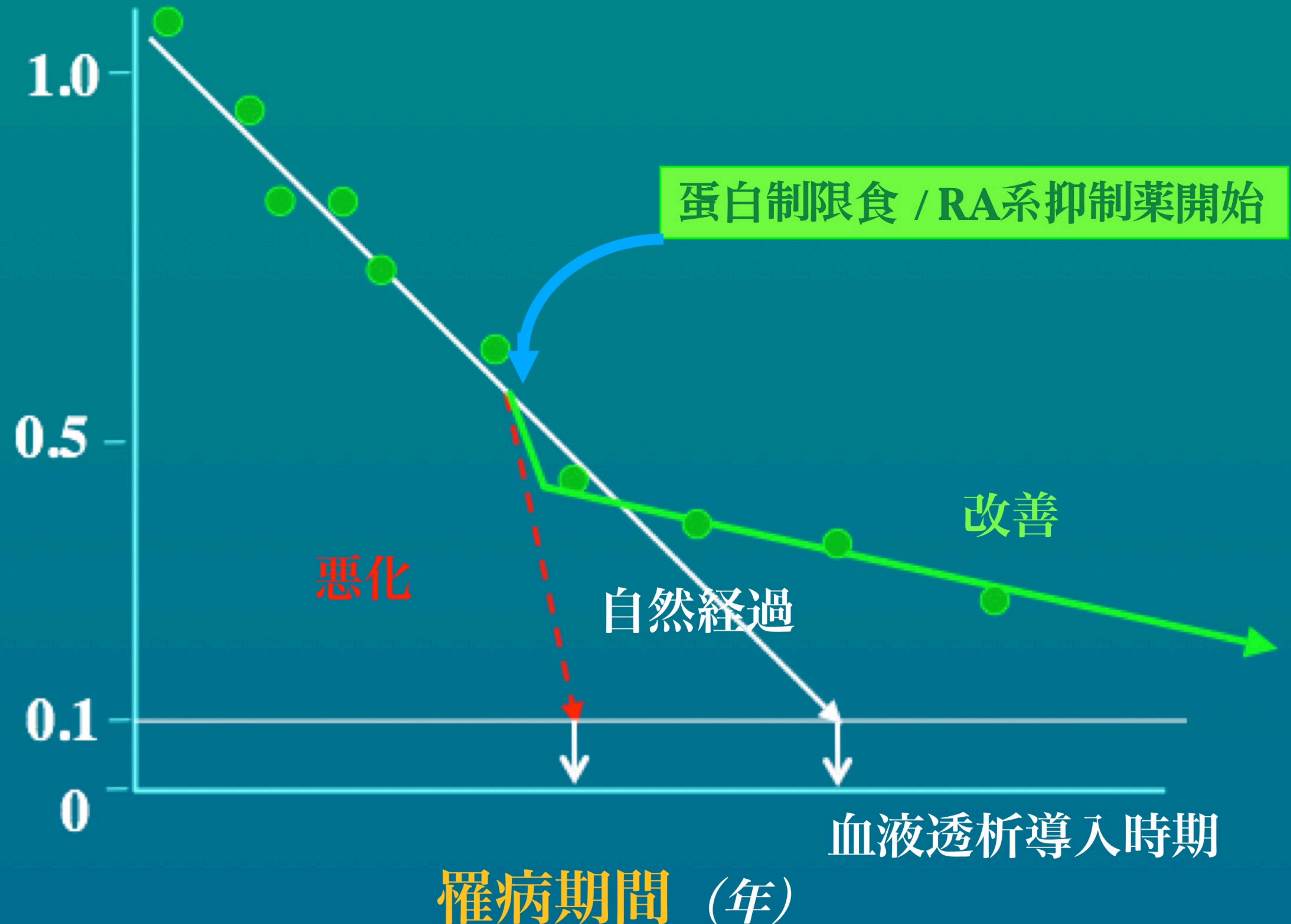
1/血清クレアチニン
(dl/mg)



観察期間 (月)

血清クレアチニン逆数プロットの意義

1/血清クレアチニン
= $GFR / U_{cr} \times V$ (一定)
(\propto 糸球体濾過量)
およそ
この値を100倍すれば
糸球体濾過量とみなせる



「慢性腎臓病管理ノート」の使い方

■腎臓の機能を知るための血清クレアチニン値

腎臓の障害の程度を評価する目安に、血清クレアチニン値(血液中に含まれるクレアチニンという物質の濃度)があります。血清クレアチニン値は血液検査で簡単に測定でき、食事の内容などとはほとんど無関係に一定の値を示します(正常値は約1.0mg/dL以下)。

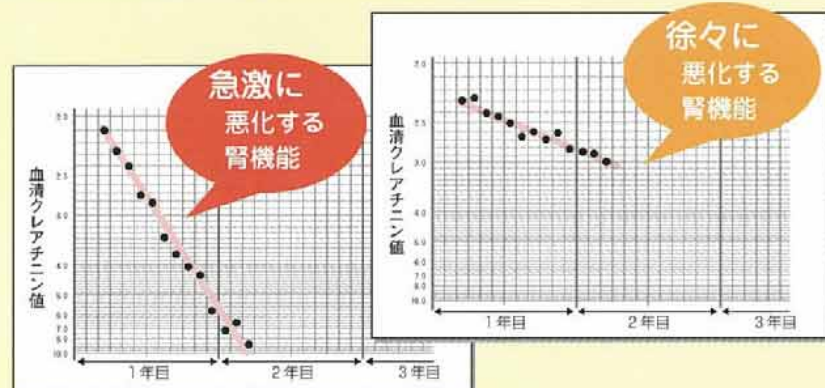
クレアチンは筋肉が分解されてできる老廃物で、腎臓から尿中に排出されています。腎臓の障害が進むと、クレアチンの排出が悪くなって血液中に貯まるため、血清クレアチニン値は上昇します。

■現在のあなたの腎臓の状態は？

腎臓の機能は、徐々に悪化する場合と一時的に悪化しても元に回復する場合とがあります。また、悪化と回復を繰り返しながら次第に腎機能の低下が進む場合、あるいは急激に悪化する場合もあります。

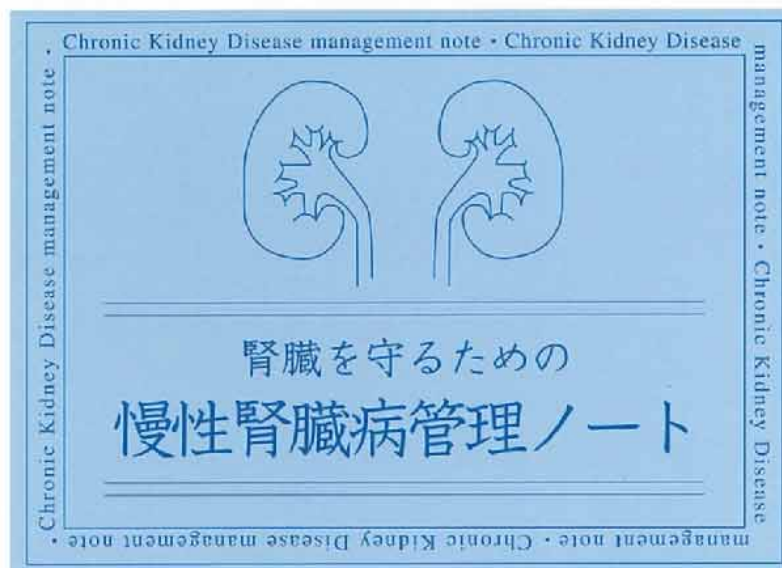
あなたの腎臓の機能低下が現在どのくらい進行しているのかを知るには、このグラフ用紙に血清クレアチニン値を書き込んでいけば数ヶ月で結果がおおよそ直線上に現れます。

治療が効果を発揮し、直線の傾きが緩やかになっていることを確認できれば、自信をもって治療に取り組むことができるでしょう。



グラフの傾きで腎機能の状態が一目で分かります。

受診時にご持参ください



監修

名古屋市立大学大学院 医学研究科 心臓・腎高血圧内科学

教授 木村 玄次郎

ここを半分に折ってお使いください。

腎機能障害は心血管事故の強力な予測因子

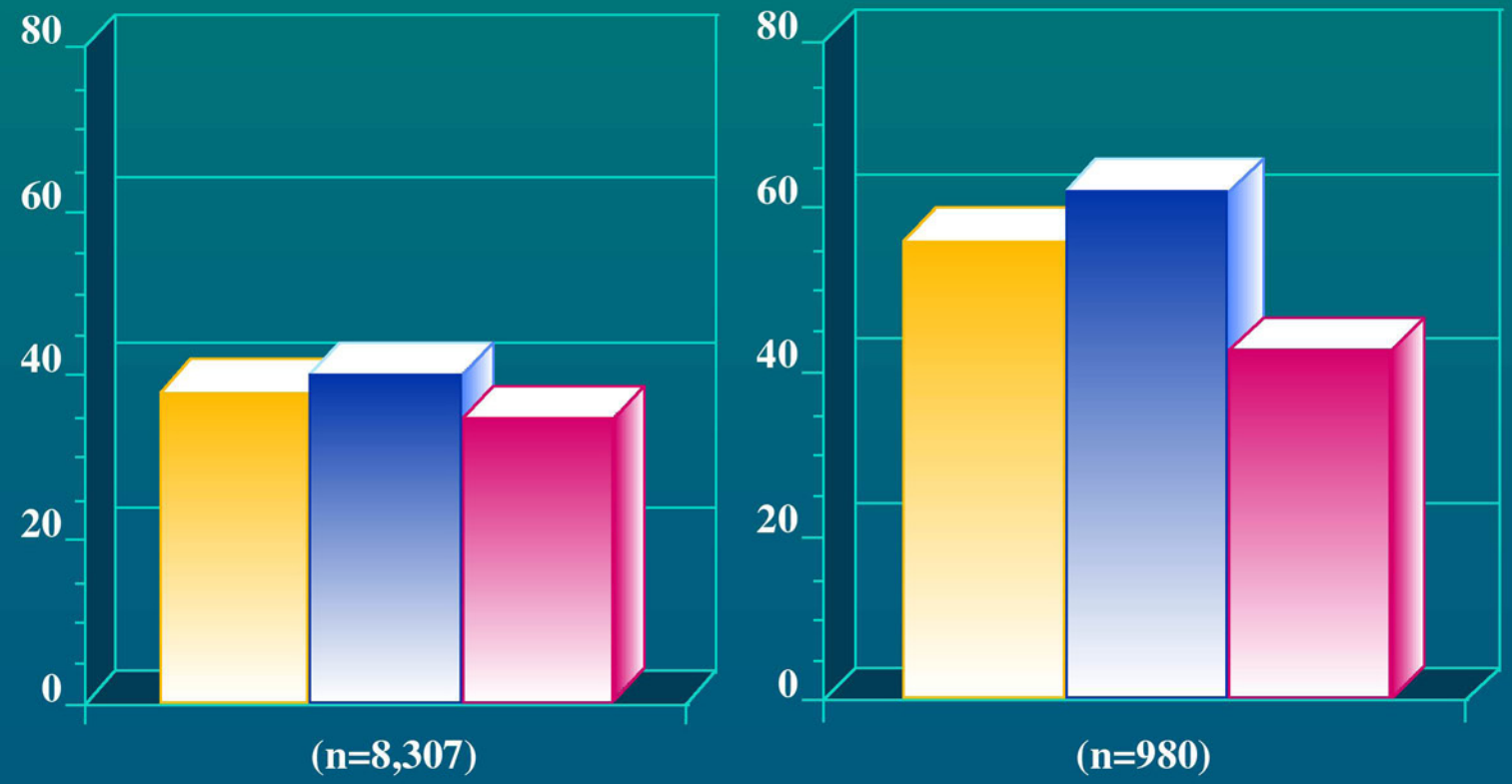
血清クレアチニン (mg/dl)

< 1.4

≥ 1.4

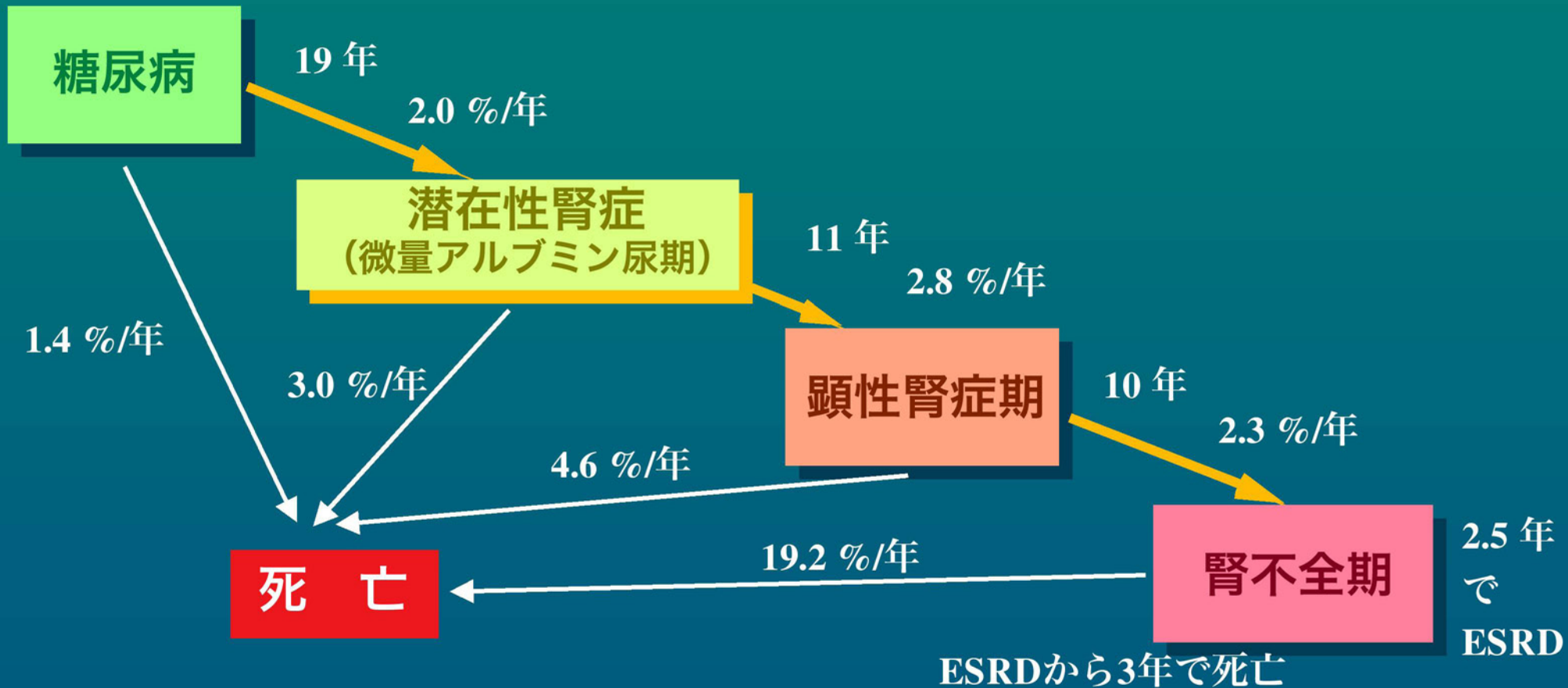
心血管事故/死
発症率
(/1000人/年)

- 全症例
- placebo
- ramipril

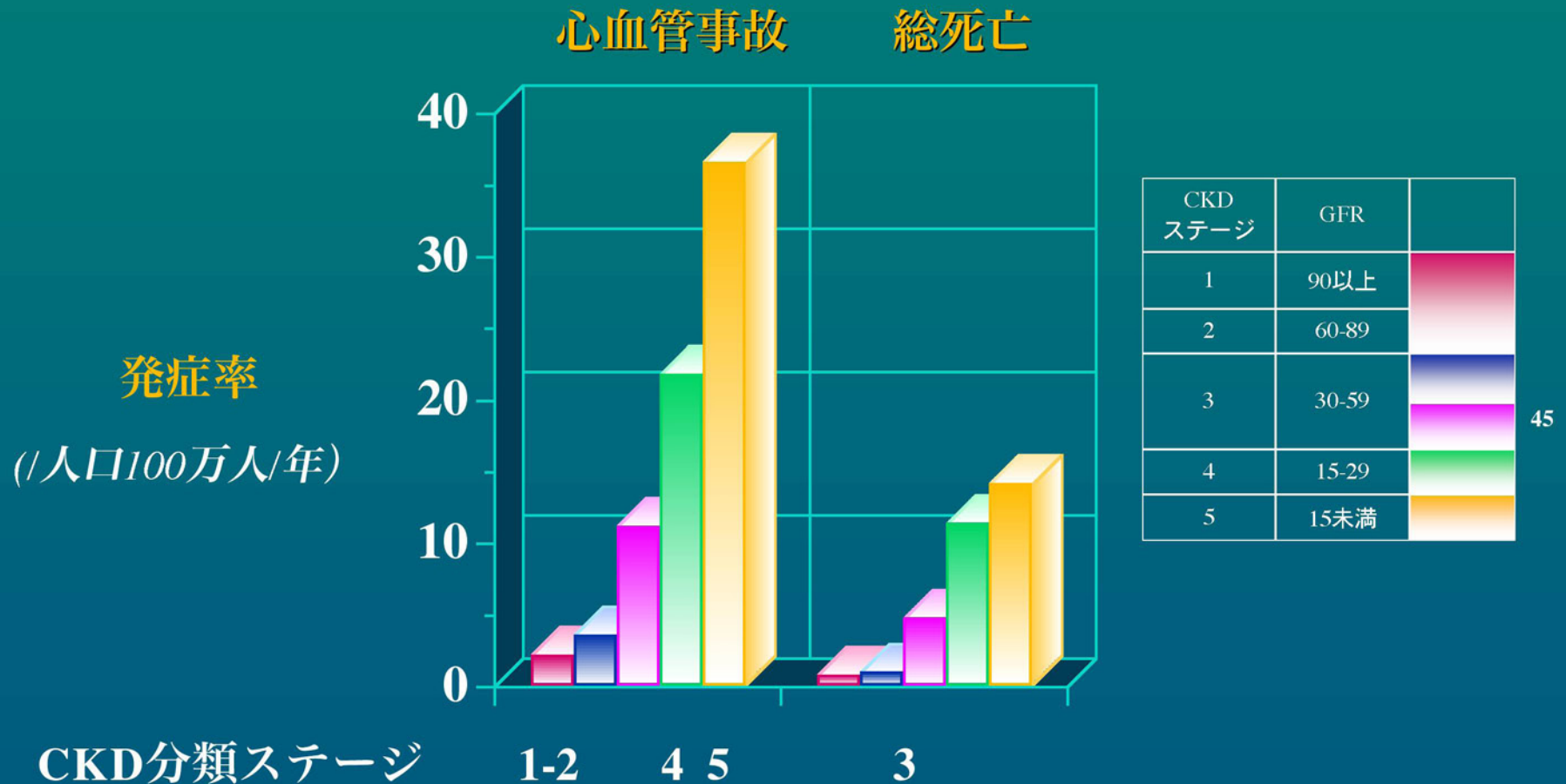


Mann JFE, et al: Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: The HOPE Randomized Trial. Ann Intern Med 134:629-636, 2001

2型糖尿病性腎症の natural history



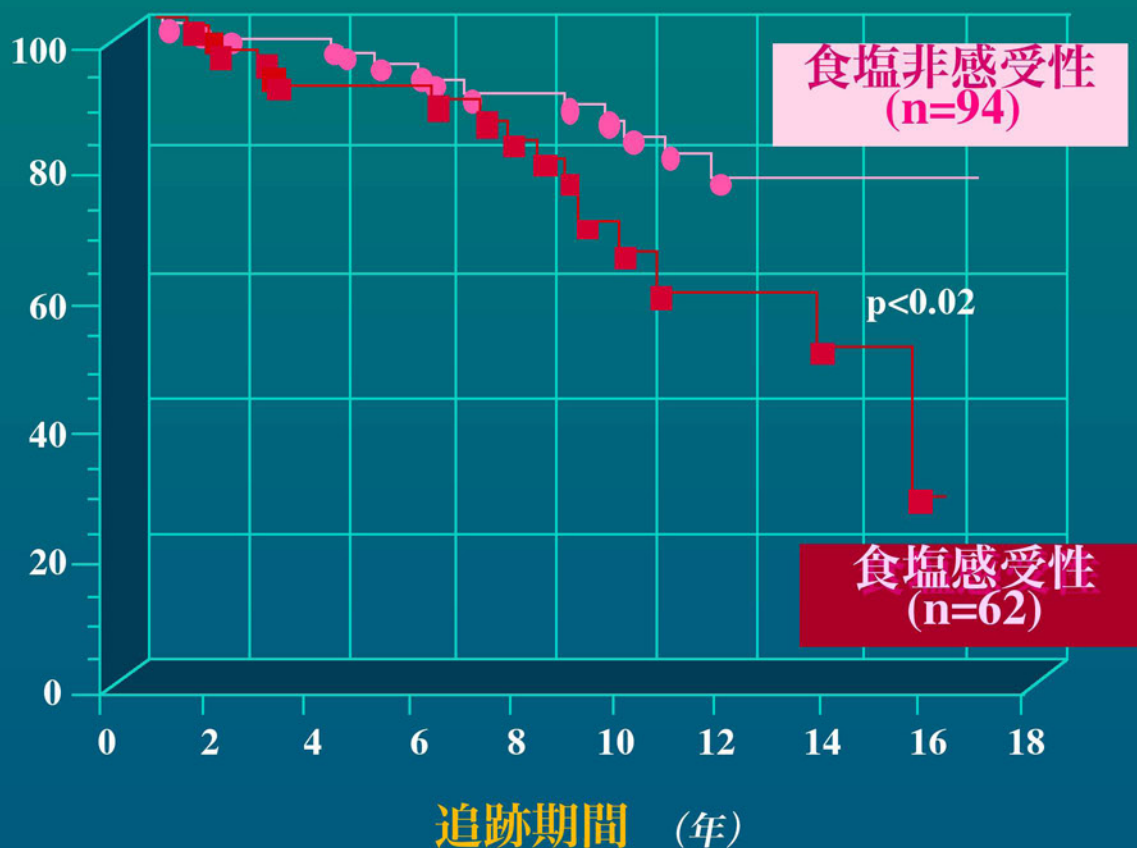
腎機能障害の関数として 心血管事故が増加する



サンフランシスコ近郊住民 1,120,295人を平均2.8年間追跡。Go AS, et al: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 351:1296-1305, 2004

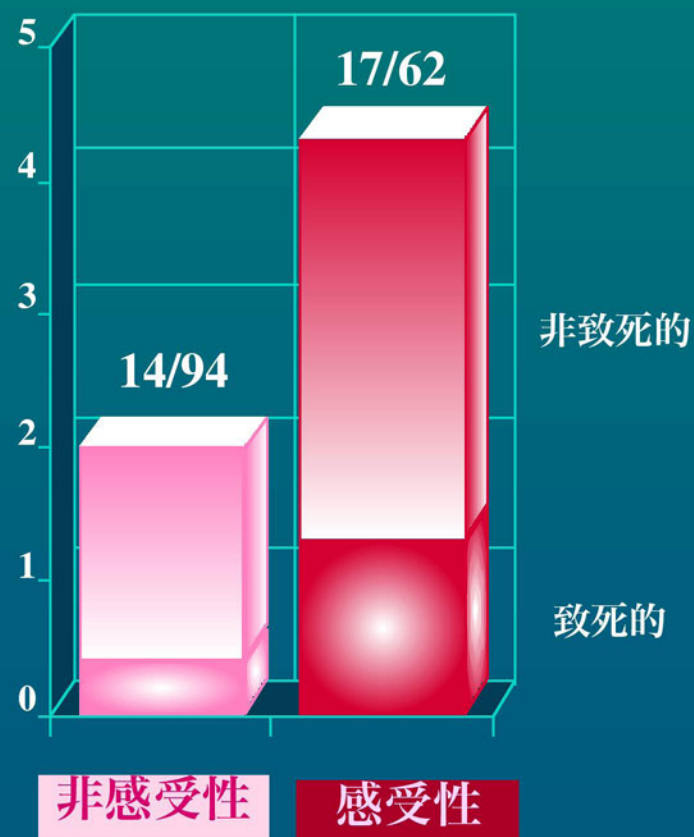
食塩感受性と心血管事故

非発症累積率
(%)

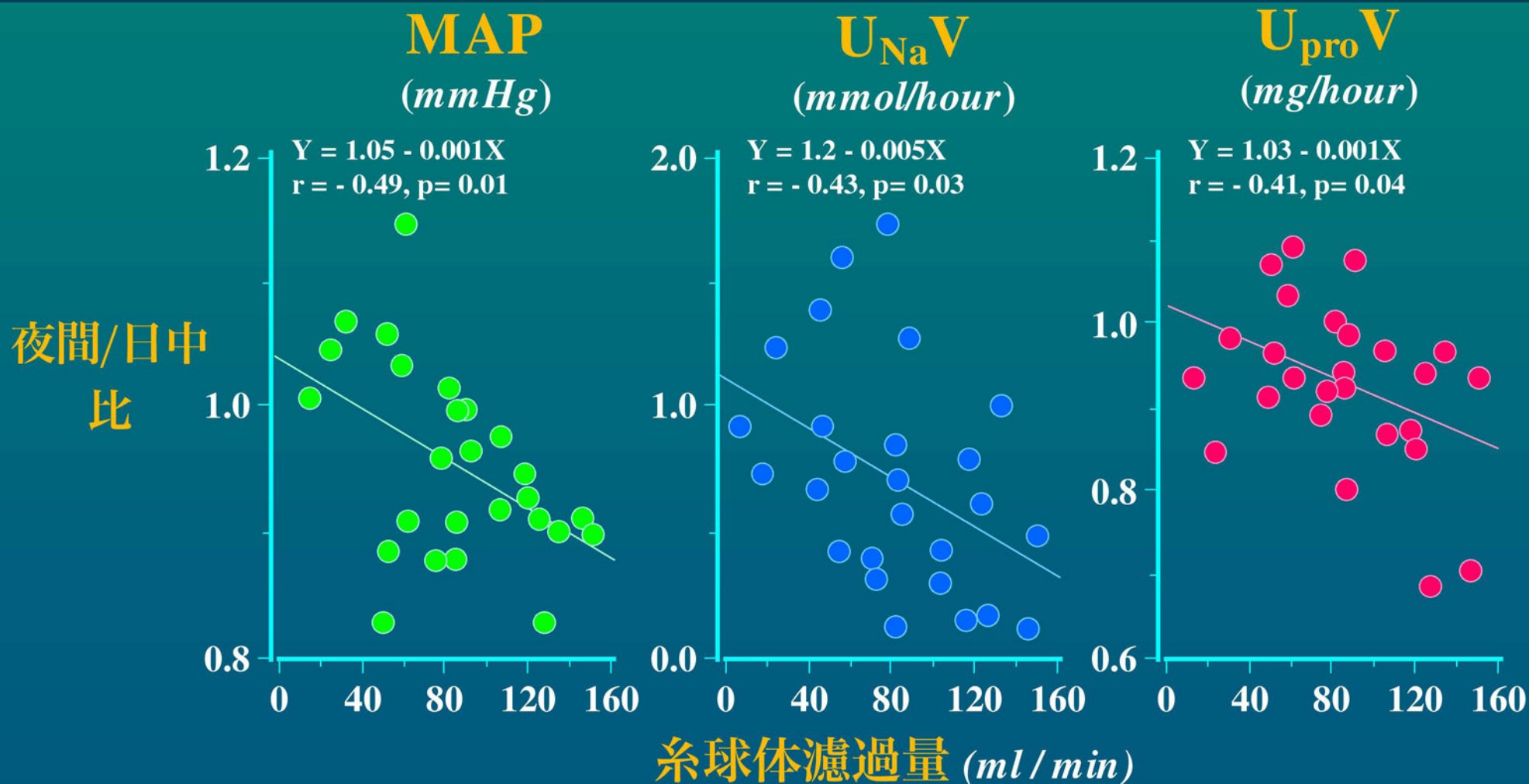


発症率

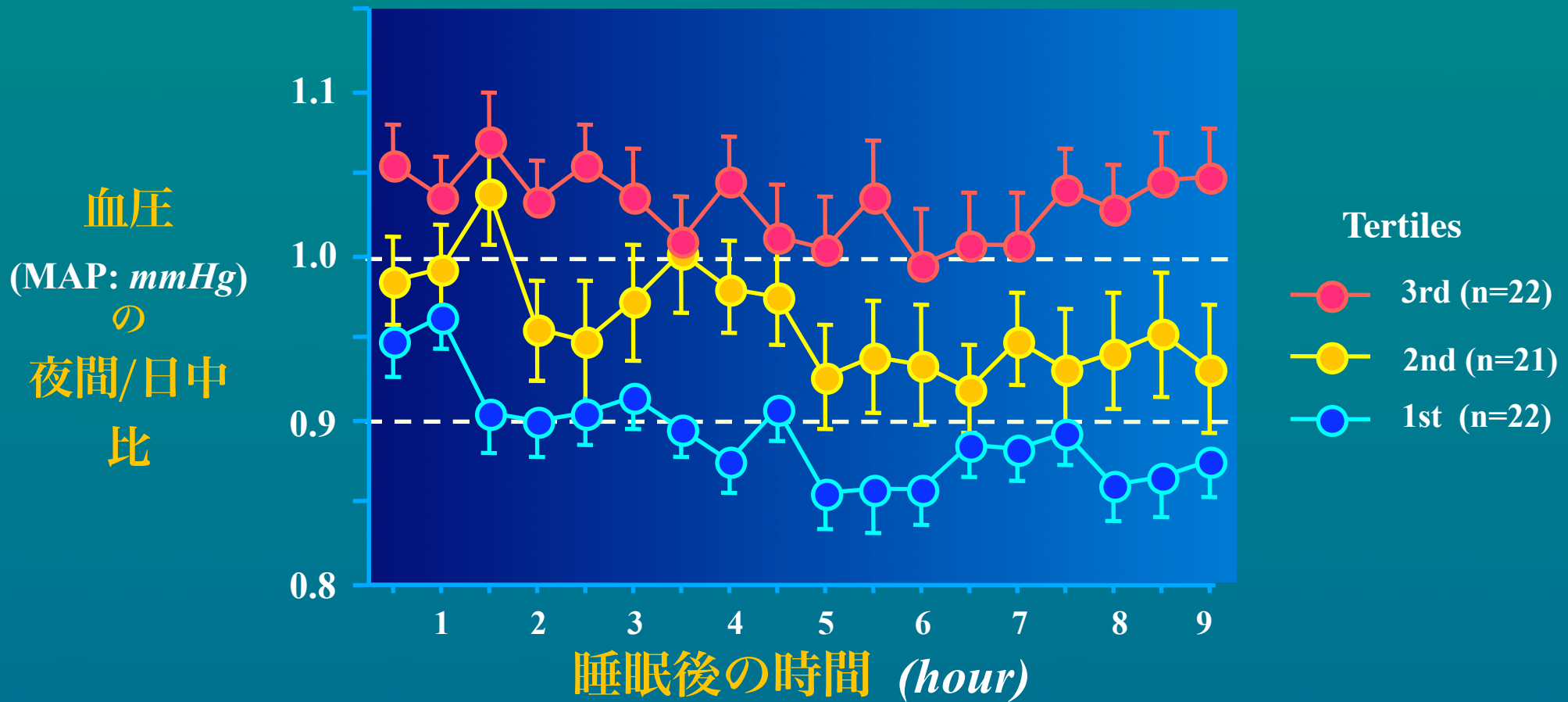
(/100patient · year)



腎機能が低下するほど 夜間の血圧が上昇し尿産生が亢進する



腎機能が低下するにつれ 夜間降圧までに長時間を要する



Ccrで対象を3分；1st tertile (Ccr 91-164), 2nd tertile (Ccr 50-91), 3rd tertile (Ccr 5-41 mL/min)

Fukuda M, et al. Patients with renal dysfunction require longer duration until blood pressure dips during the night. Hypertension 52:1155-1160, 2008

Non-Dipper型血圧日内リズム を呈する病態の理論的分類

病態	機序	疾患
睡眠リズムの障害		睡眠時無呼吸症候群 脳卒中 シフト・ワーカー
血圧調節ホルモンの分泌リズム破綻		褐色細胞種 Cushing症候群
食塩感受性高血圧 (腎のNa排泄能低下)	糸球体濾過能低下	CKD 黒人の高血圧 食塩感受性の本態性高血圧症
	尿細管Na再吸収亢進	原発性アルドステロン症 糖尿病 メタボリックシンドローム

起立性低血圧 (体位依存性血圧変動) は除外

Kimura G: Kidney and circadian blood pressure rhythm. Hypertension 51: 827-828, 2008

心-腎連関 と 食塩感受性

糸球体濾過能低下

尿細管Na再吸収亢進

食塩感受性高血圧 (糸球体高血圧)

腎不全

食塩過剰摂取

Na貯留

non-dipper

圧-利尿 (夜間多尿)

Na排泄

心血管事故

心-腎連関には食塩感受性/食塩過剰摂取が大きく関与

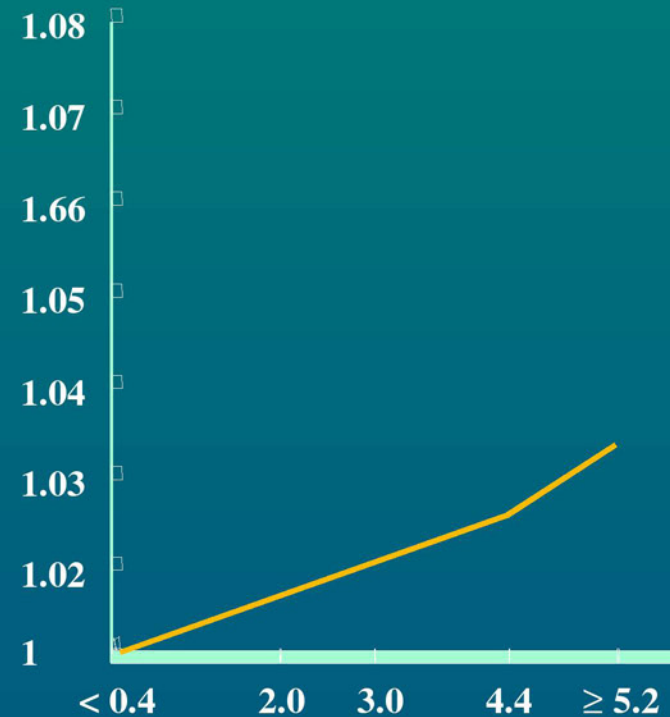
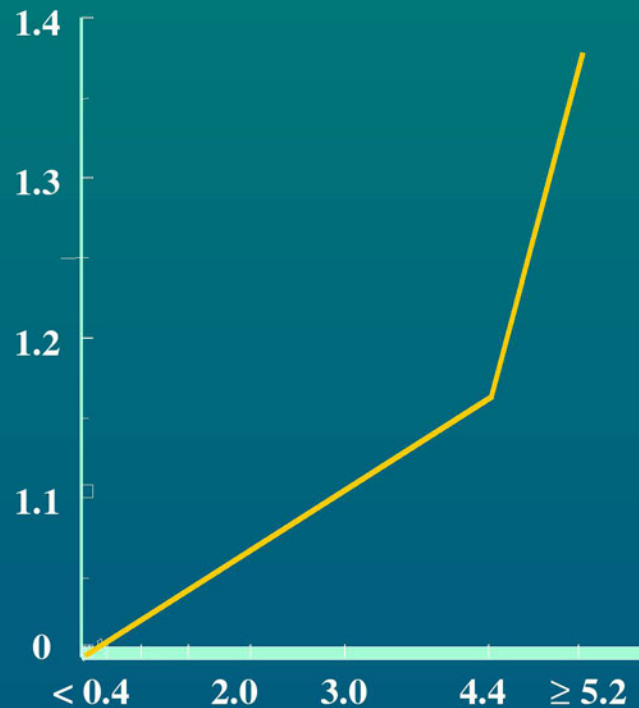
達成された蛋白尿レベルと心血管事故

RENAAL

末期腎不全

心血管事故

ハザード
比



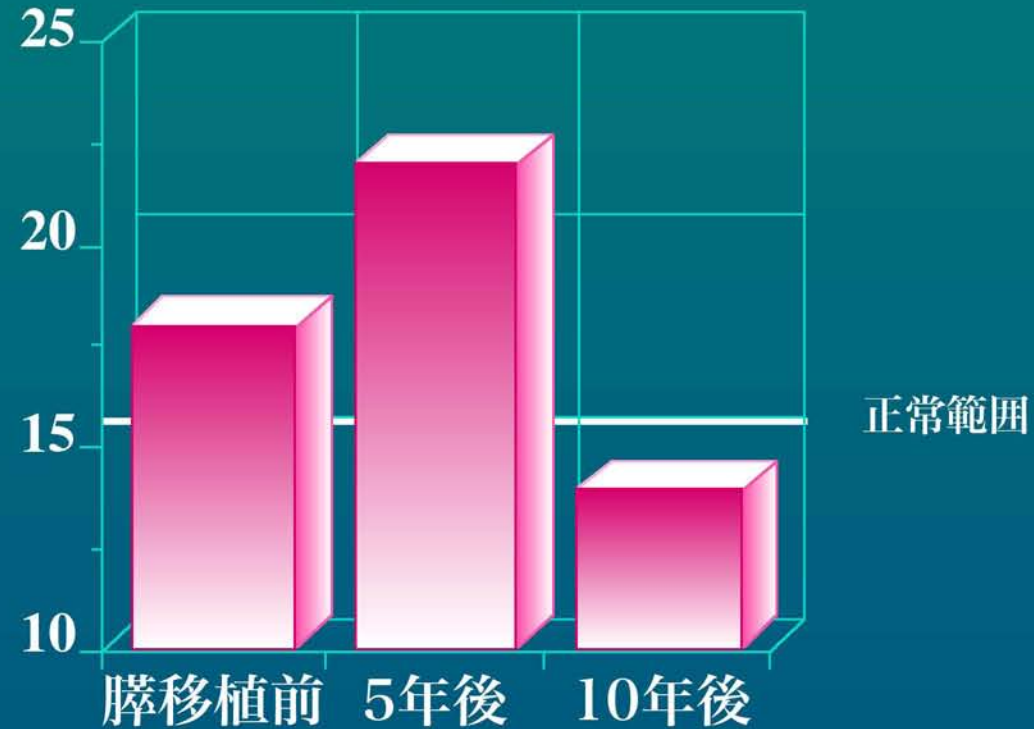
治療6か月後のタンパク尿 (アルブミン/クレアチニン比)

糖尿病性腎症病変が膵移植後 5年では不十分だが10年では正常化する

糸球体基底膜肥厚
(nm)



メサンギウム基質体積
(%糸球体)

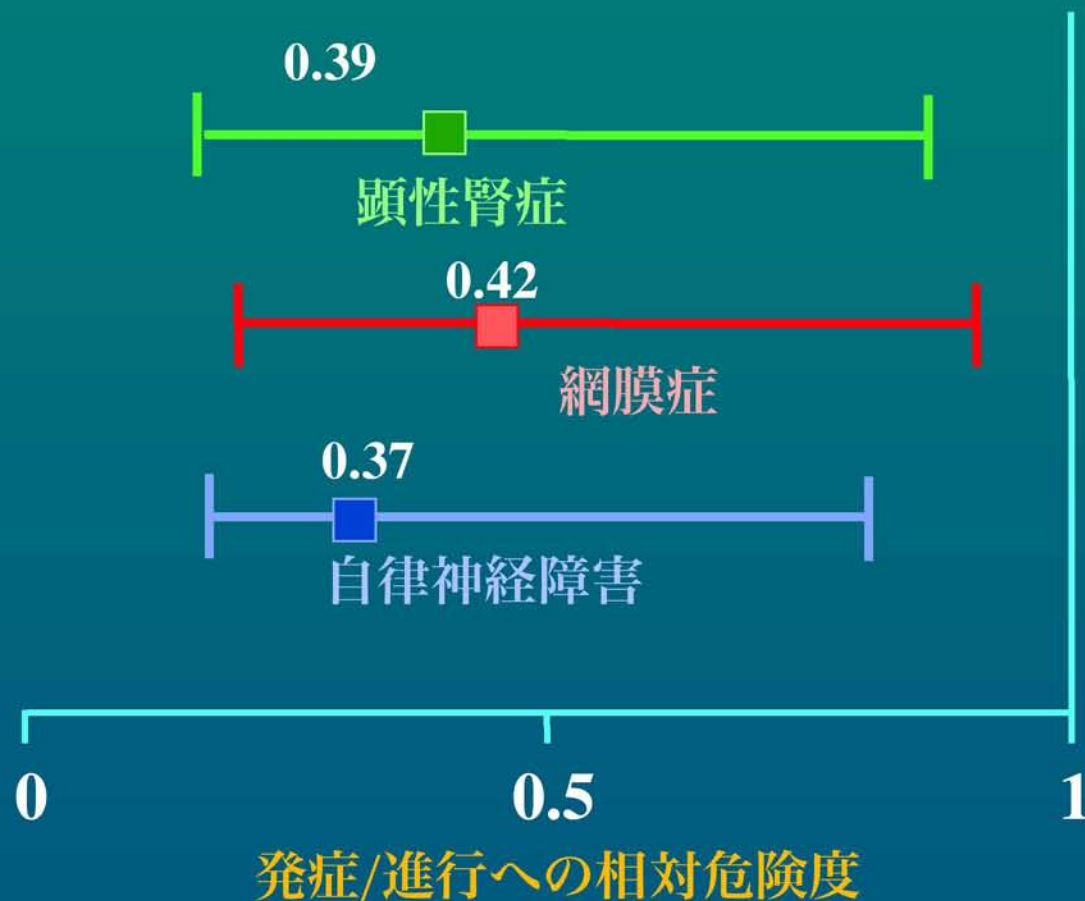


正常範囲

8例の IDDM 腎症、アルブミン尿 (mg/day) 100, 30, 20 と減少

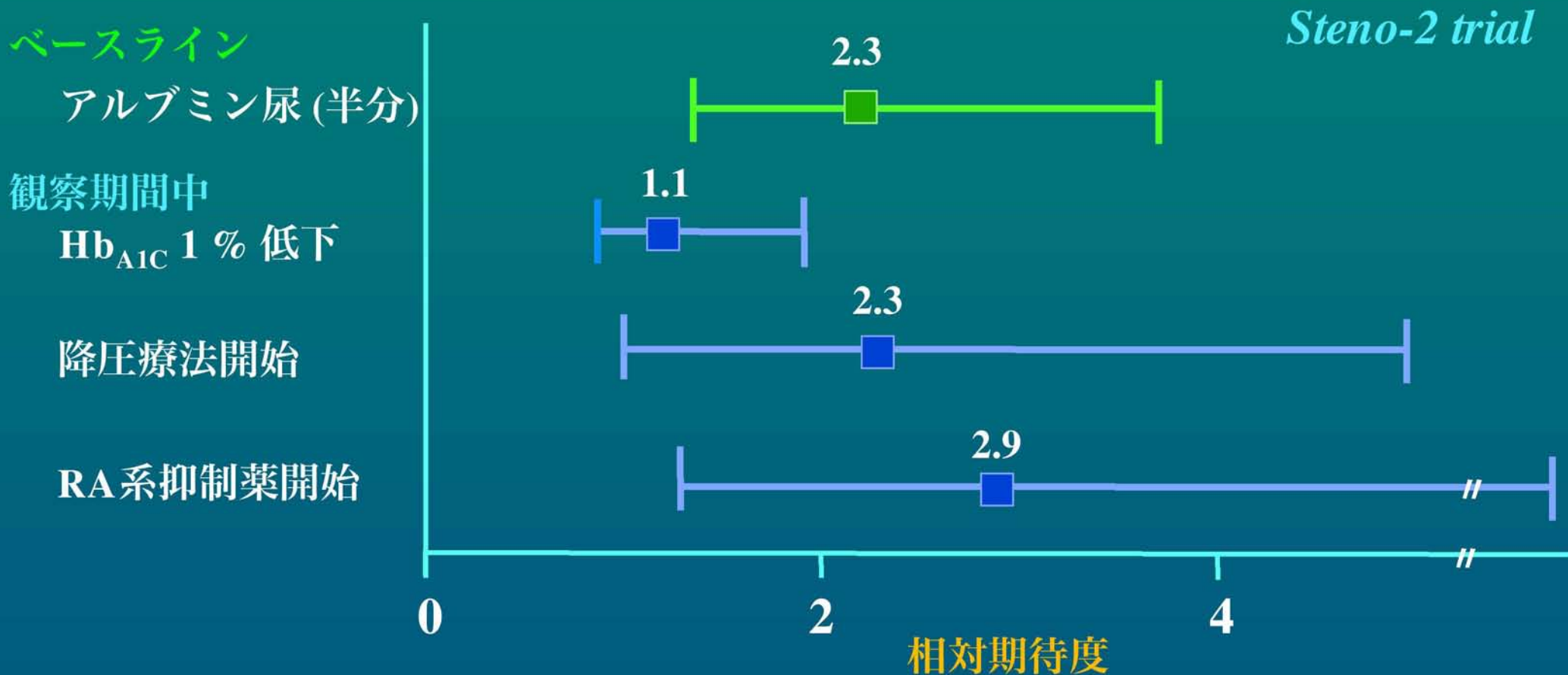
Fioretto P, et al: Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. N Engl J Med 339:69-75, 1998;
Remodeling of renal interstitial and tubular lesions in pancreas transplant recipients. Kidney Int 69:907-912, 2006

Steno type 2 trial の多種強化療法



早期腎症を呈するNIDDM (n=160) を7.8年間 follow-up. 全例に ACEI 投与, BP<140/85, HB_{A1c}<6.5 %, TC<200, TG<150, HDL-C>40 mg/dl Gaede P, et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 348:383-393, 2003

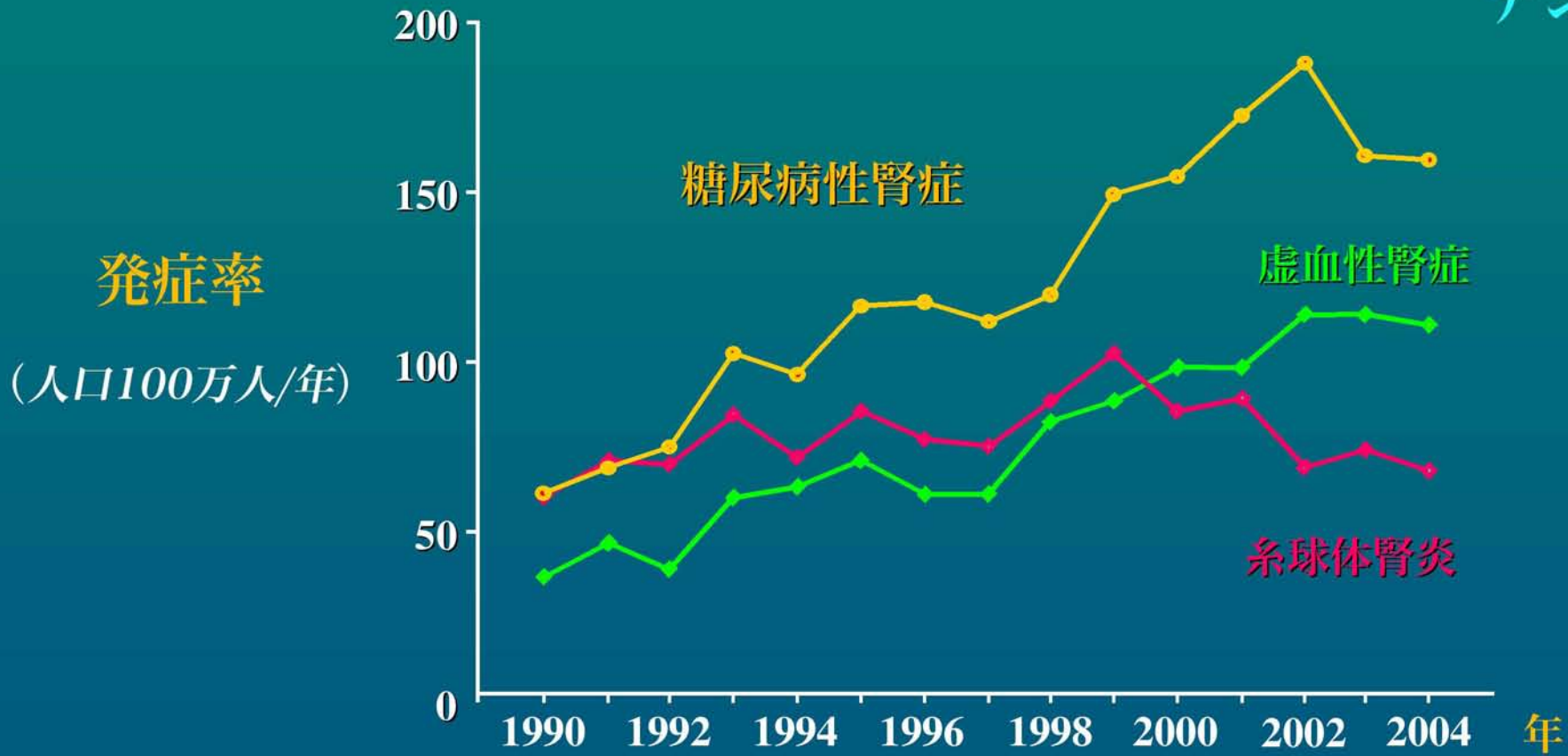
微量アルブミン尿消失の予測因子



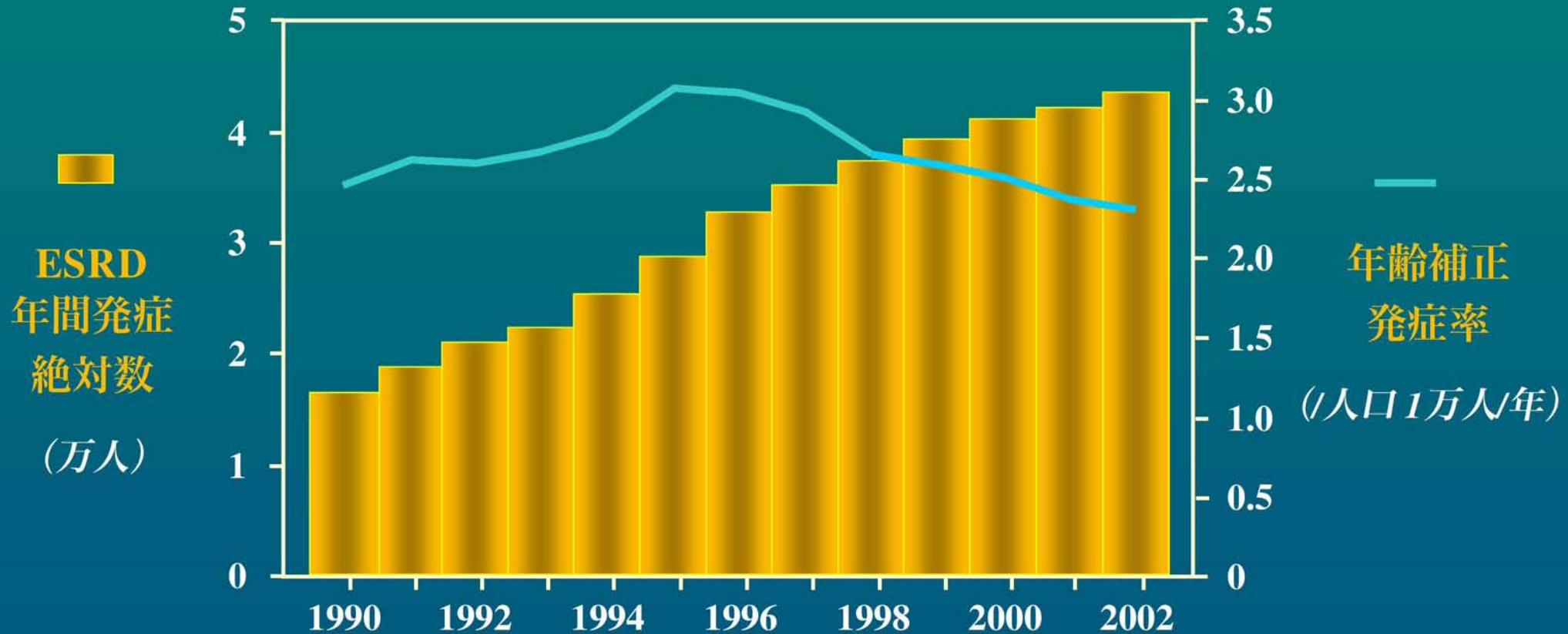
早期腎症を呈するNIDDM (n=151) を7.8年間 follow-up, 46例 (30%) でアルブミン尿正常化. Gaede P, et al: Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. Nephrol Dial Transplant 19:2784-2788, 2004

糖尿病性腎症に基づいた 末期腎不全は減少傾向

デンマーク

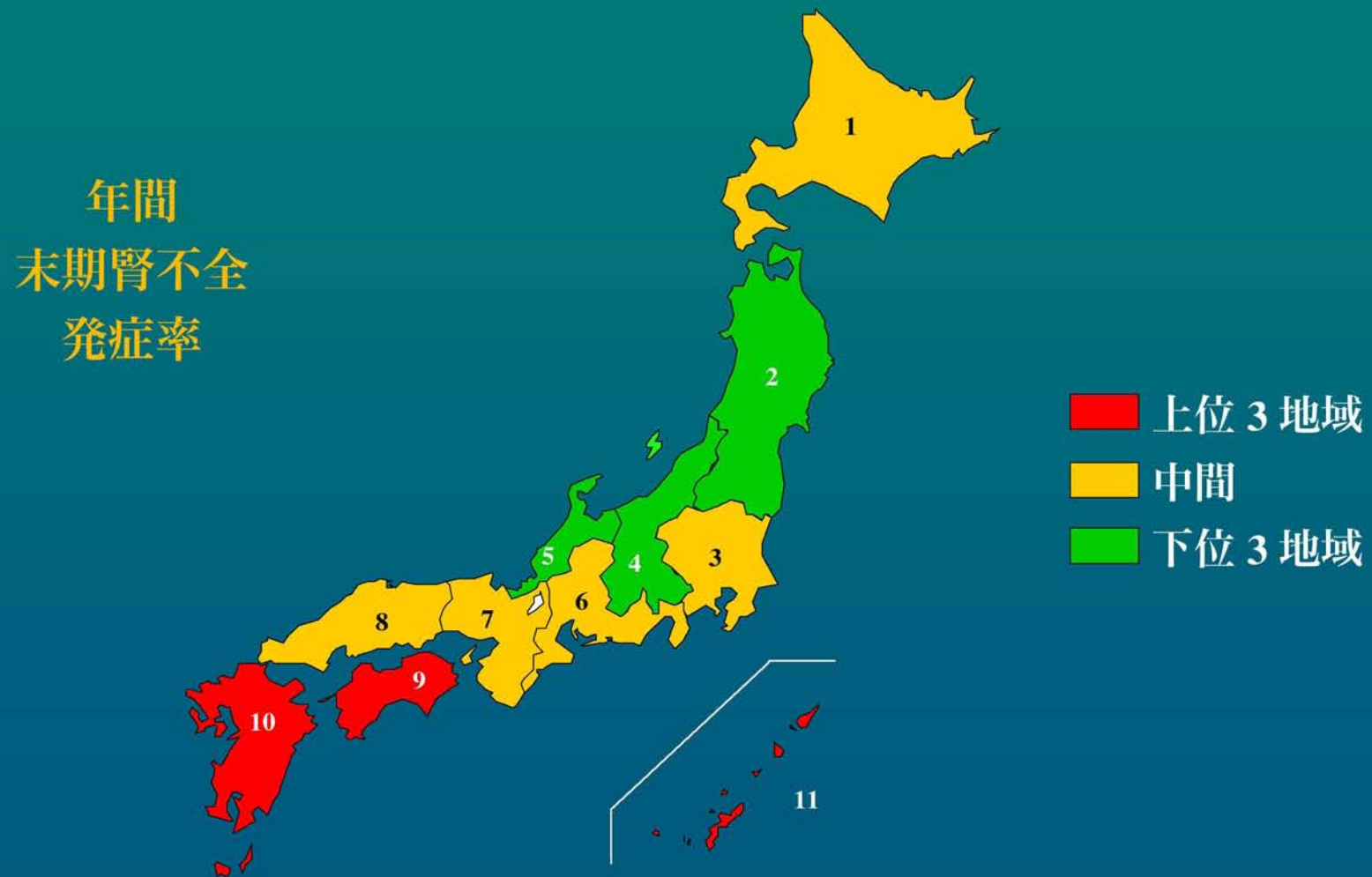


米国では糖尿病性腎症に基づいた 末期腎不全が抑制傾向にある

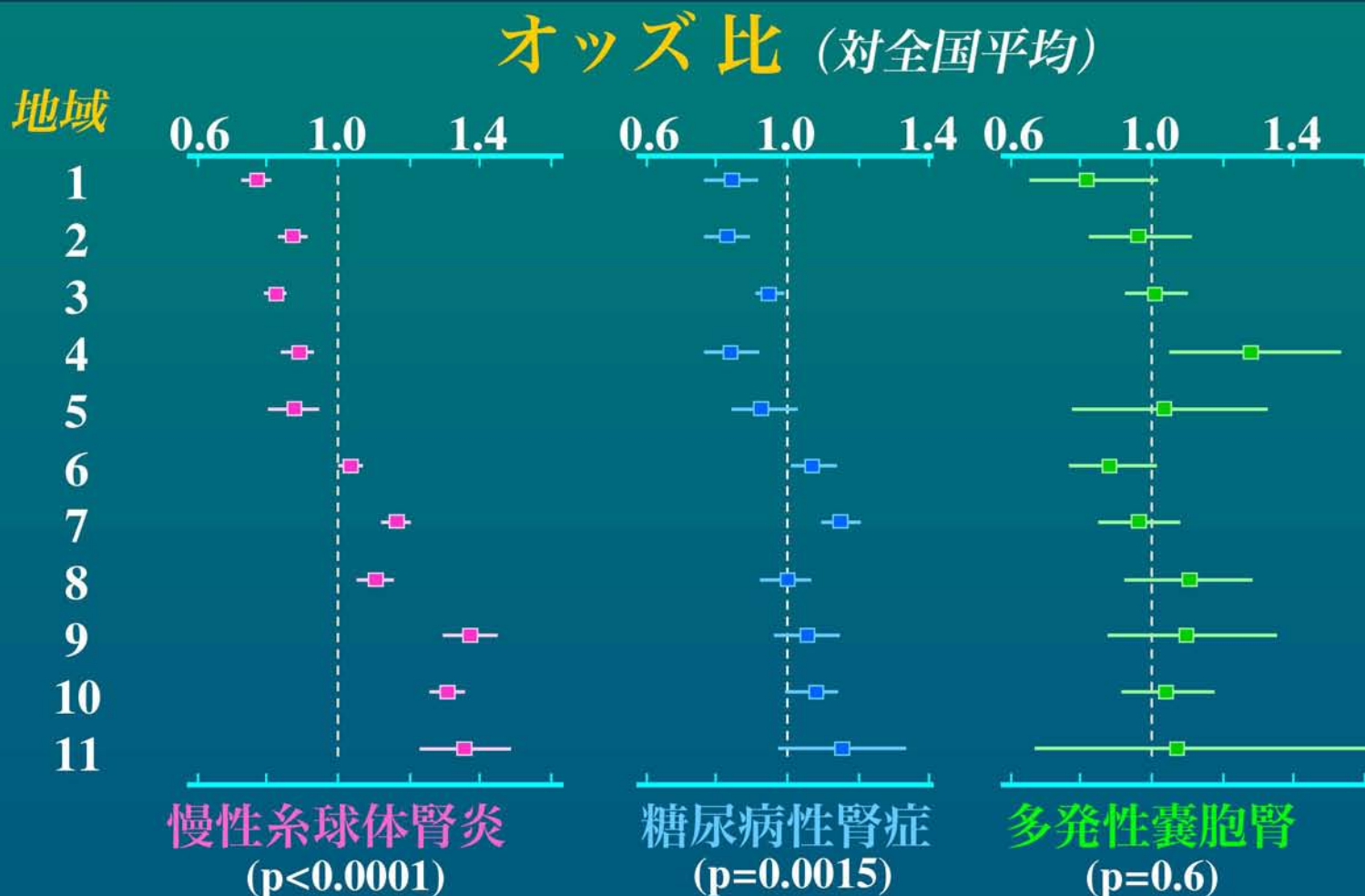


Center for Disease Control and Prevention (CDC): Incidence of end-stage renal disease among persons with diabetes -- United States, 1990-2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 54(43):1097-1100, 2005

我が国に於ける末期腎不全発症率の地域差



原疾患毎に見た腎不全発症の地域差



腎不全マップとACE阻害薬使用量の地域差

末期腎不全発症率

ACE阻害薬消費量

- 上位3地域
- 中間
- 下位3地域



Usami T, et al: Maps of end-stage renal disease and amounts of angiotensin-converting enzyme inhibitors prescribed in Japan. *Kidney Int* 64:1445-1449, 2003

Remission Clinic

= 腎不全寛解を目指したレシピール =

- 腎臓病食 (減塩、低蛋白)、禁煙を基礎にする
Life style modification
- 降圧薬療法
 - ▶ ACE阻害薬 (腎以外の排泄経路を有する薬剤)
 - 少量より開始、耐えうる最大用量まで1カ月毎に漸増
 - ▶ 少量の利尿薬を併用
 - 腎機能障害があれば loop 利尿薬
 - ▶ ARB
 - 血清 K < 5.5 mEq/l なら少量から開始、最大用量まで漸増
 - ▶ Ca-拮抗薬の併用により積極的降圧
 - ▶ スタチン/クレメジン/抗アルドステロン製剤も考慮する
- 至適目標
 - ▶ 血圧 < 125/75 mmHg
 - ▶ 尿蛋白 < 0.5 g/day + 50 % 以上の減少
 - ▶ Hb_{A1C} < 6.5 %, LDL-Cholesterol < 100 mg/dl
 - ▶ Δ GFR < 2 ml/min/year

CKDの転帰の定義

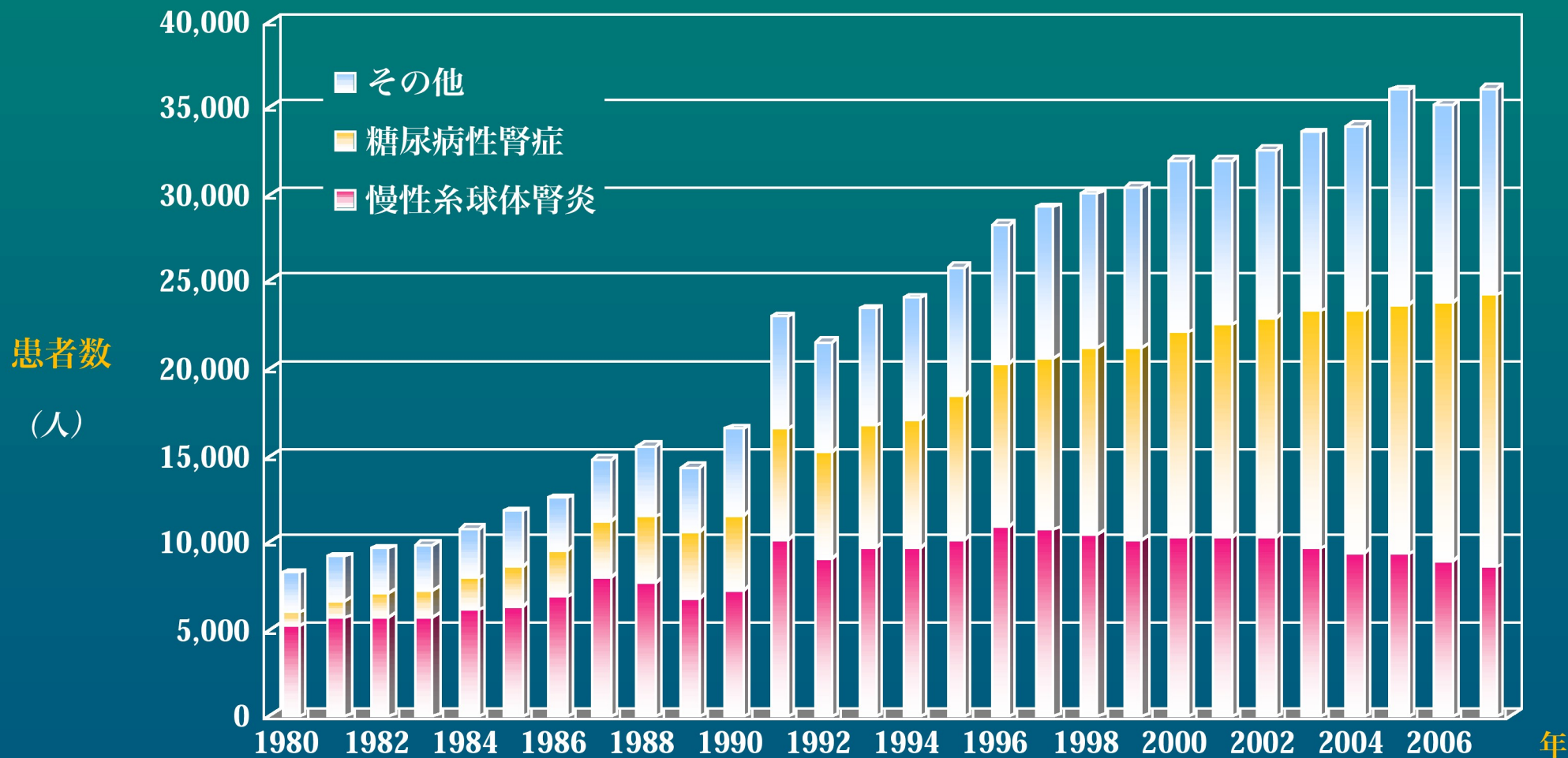
	進行 (progression)	寛解 (remission)	退縮 (regression)
蛋白尿	≥ 1 g/day	< 1 g/day	< 0.3 g/day
糸球体濾過量*	減少	不変	増加
腎組織学的変化	悪化	不変	改善

*加齢に伴う生理的減少 (1 ml/min/1.73m²/year)と比較して

腎不全撲滅に向けた我々の取り組み

- 腎不全寛解へのご招待
 - ▶ 病診連携研究会
- 患者さんと御家族のための腎臓病セミナー
 - ▶ 市民公開講座（名古屋市後援）
- 腎炎・腎不全教室
 - ▶ 教育入院システム
- 腎臓病グループ指導
 - ▶ 外来教育システム（地域連携）
- レミッションクリニック
 - ▶ 腎臓専門（特殊）外来

原疾患別年間末期腎不全発症数の推移



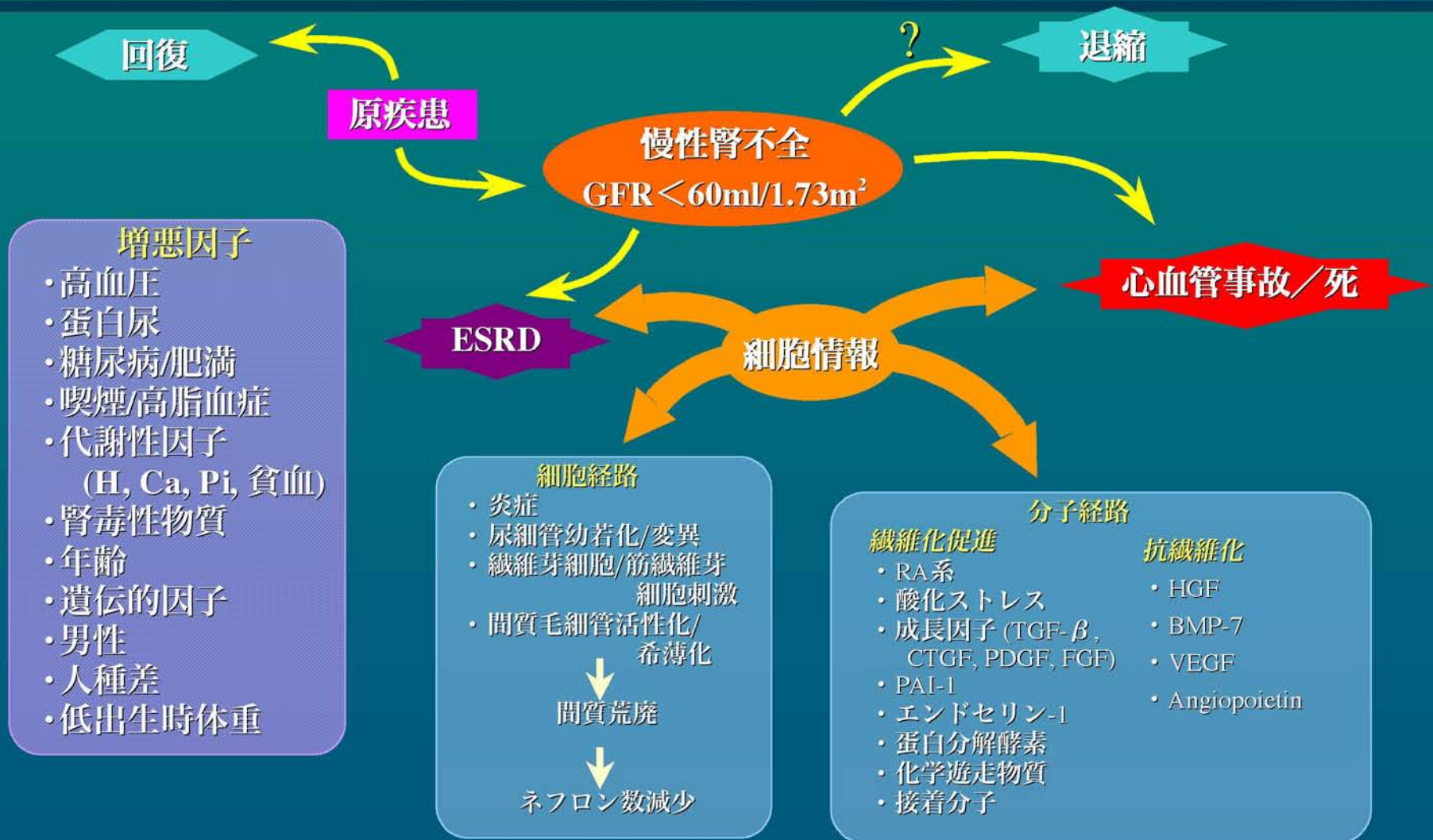
慢性腎臓病 (CKD)の新病期分類

- 二次予防から一次予防の時代へ -

	ステージ A	ステージ B	ステージ C		ステージ D	
病 態	腎疾患に対する 過剰なリスク	腎症はあるが 機能は正常以上	腎機能障害		末期腎不全	
推定GFR (ml/min/1.73m ²)	≥ 90		89-60	59-30	29-15	< 15
	構造的腎疾患		腎機能障害		特殊療法の必要性	
患者状態	糖尿病、高血圧、肥満、 心血管疾患、高齢、 腎疾患家族歴、 腎毒性薬剤服用	糖尿病性腎症、 慢性糸球体腎炎、 腎硬化症など	既知の 腎症が あり 軽度 腎機能 低下	腎症の有無 に拘わらず 腎機能が 中等度～高度低下	代替療法や腎移植 を必要とする 末期腎不全	
治療戦略	腎症の スクリーニングと リスク軽減療法	原疾患の診断と治療 進行抑制対策と 心血管リスク軽減	進行性の 評価と抑制対策 合併症の 評価と治療	透析 療法の 準備	透析療法/ 腎移植	

NKF K/DOQI clinical practice guidelines: Am J Kidney Dis 39 (2 suppl 1):S1-S266, 2002 を大幅に木村改変
 Kimura G: Predicted prevalence in Japan of chronic kidney disease (CKD). Clin Exp Nephrol 11:188-189, 2007

CKDの進行/退縮過程





世界腎臓デー

WORLD KIDNEY DAY



COMBATING A PENDING CRISIS

国際腎臓学会 (International Society of Nephrology : ISN) と

国際腎臓財団 (International Federation of Kidney Foundations : IFKF)

共同して国際腎臓デーを制定

- 慢性腎臓病 (CKD) は、ありふれた (common)、怖い (harmful)、治療可能な (treatable) 疾患
- 慢性腎臓病 (CKD) の早期発見と予防が世界的に重要であることを、もっと深く認識してもらう必要

毎年、3月第2木曜日を世界腎臓デーと制定して、世界中で、CKD 啓発キャンペーン

腎不全は回復を目指す時代

早期発見と早期治療

薬物治療と生活習慣の改善で

腎不全の進行抑制のみならず

腎不全の回復を目指しましょう

