

## 4月学術講演会

日 時	4月28日(土) 午後2時30分
演 題	「腎生理を考慮した Cardiorenal Protection」
講 師	近畿大学医学部 腎臓内科 主任教授 有馬秀二先生
出席者数	18名
共 催	塩野義製薬株式会社
情報提供	イベルタンについて
担 当	富永良子

慢性透析患者は本邦において26万人を超え、毎年1万人前後のペースで増加しており、透析にかかる医療費は1兆円を超えている。

慢性腎臓病（CKD）の対策は透析患者数の減少、心血管疾患の観点から緊急の課題となっている。今ある治療法を十分に活用すれば、CKDを減らし末期腎不全へ進行することを抑制できる。

CKDとは（2007年日本腎臓病学会）

- ① 尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか（特に蛋白尿の存在が重要）
- ②  $GFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$
- ① ②のいずれか、または両方が3か月以上持続する

2007年以前は、Cr正常なら腎機能は正常と考えられた。しかし、片腎でもCrは上昇しない。腎臓の予備能力は大きく、多くのCKDは自覚症状に乏しい。Cr1.5 mg/dlでは相当の腎組織障害がある。Crが正常でも尿所見の異常があれば、腎臓病の存在を疑う。

次のいずれかの場合は、腎臓専門医に紹介することが望ましい。

- 1) 0.5 g/g Cr以上または2+以上の蛋白尿（UP/Ucr）
- 2) eGFR 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満
- 3) 蛋白尿と血尿がともに陽性（1+以上）

尿蛋白とは尿中に蛋白が検出された状態を指す。健康人でも尿中にわずかな蛋白が出ているが、1日150mg以上持続的に排泄されている場合を、蛋白尿と呼び、腎臓の糸球体、尿細管および尿路の障害が考えられる。しかし、尿蛋白は病気だけでなく尿中に出現することがあり、激しい運動をした後、発熱の後、ストレスのかかったとき、起立したときにも一過性に陽性となることがある。これを生理的蛋白尿といい、病的な蛋白尿とは区別している。

尿試験紙法では尿蛋白を検出しており、正確には尿蛋白あるいは尿蛋白反応陽性と記載すべきである。尿試験紙法では、ベンス・ジョーンズ蛋白やL鎖などでは偽陰性となり、アルカリ尿では偽陽性となる。微量アルブミン尿も検出感度以下であるため、試験紙法では評価できない。蛋白尿の陽性者では、早朝尿や蓄尿による蛋白尿の定量を行う。蓄尿が不可能な場合、早朝尿（就寝前に排尿し、起床後の第一尿）を調べるか、尿蛋白濃度と尿中クレアチニン濃度との比（UP/Ucr）を計算する。

尿中に赤血球が排出される状態を血尿という。健康人でも尿沈Tを400倍視野で観察すると2~3個の赤血球は認められるが、5個以上の排泄は異常であり、顕微鏡的血尿と呼ばれる。血尿の程度が強くなり、尿1L中に血液が1~2mL以上含まれると、肉眼的血尿となる。肉眼的血尿は膀胱癌などの泌尿器科的疾患であることが多い。

蛋白尿・血尿がともに陽性の場合には腎生検を含めた精査が必要な場合も多いため、腎臓専門医への紹介が望ましい。

特に尿蛋白は、腎機能障害の指標だけではなく増悪危険因子でもある。高蛋白尿は糸球体が壊れやすく、慢性透析になりやすい。

尿蛋白を減らすには厳格な蛋白制限や血圧管理が有効であるが、米には蛋白質が多く含まれ、米を

主食とする日本人に制限は難しい。腎疾患の進展には糸球体高血圧・尿蛋白・尿細管間質障害などが重要な役割を演じており、ARBはこのいずれの進展機序をも抑制して降圧効果を超えた腎保護作用を発揮する。尿蛋白の減少はRA（レニン・アンジオテンシン）系の活性抑制、酸化ストレスの抑制の程度を反映している。治療により尿蛋白が減少すれば腎機能の予後の改善が見込める。

糖尿病性腎症患者（日本人を含む）を対象としたRENAAL研究では、ARB投与開始後6か月までに尿蛋白が30%以上減少した患者で、その後48か月間にわたる腎不全の発症と心血管疾患・心不全の発症が有意に抑制された。

血圧値よりもむしろ尿蛋白排泄量を指標としてARBを投与し、たとえ血圧が良好にコントロールされていても尿蛋白が多い場合には増量を考えるべきである。

#### 心腎連関におけるARB使用上の注意点

ACE阻害薬やARBなどのRA系抑制薬は急速に腎機能を悪化させたり、血清K値を上昇させたりすることがある。一般的には腎機能障害患者への投与は躊躇されがちであるが、MARVAL試験やRENAAL試験では、腎機能の低下している症例にこそARBを適切、慎重かつ積極的に投与すべきであると考えられる。腎機能障害患者へ投与するときは少量から開始し2週間（遅くとも1か月）以内に血清Cr(SCr)およびKを測定する。ARB投与初期にSCrが軽度上昇することが多いが、これはアンジオテンシンIIによる輸出細動脈の収縮作用が減弱して糸球体濾過圧が低下するためであり、腎組織そのものが障害された結果ではない。一般に進行性に腎機能が悪化することはなく1～2週間以内に安定し、その後に改善する場合も認められる。SCrで30%以内の上昇ならば、その後安定することを確認して継続投与が望ましい。心筋梗塞の既往を有する40歳以上の日本人で尿蛋白が陽性的の場合、その約40%に腎動脈狭窄が合併するとの報告がある。したがって、全身性の動脈硬化性病変を有する患者で腎機能障害や尿蛋白を認める場合には、ARBの投与は慎重に行うべきであり、可能なならば投与前にMRAで腎動脈狭窄の有無やエコーで腎萎縮の有無（10cm以下かどうか）を確認する。

SCrの30%以上の上昇、K5.5mEq/l以上、急激な血圧低下を認める場合は腎臓専門医に紹介する。

#### ARBでSCrが持続的に上昇する場合

- 1、 厳しい減塩、利尿薬の過剰投与
- 2、 腎血管病変
- 3、 心不全
- 4、 腎静脈病変
- 5、 尿路狭窄、膀胱尿管逆流
- 6、 NSAIDsの使用

#### 血清K値が上昇した場合にとるべき対策

- 1、 塩分制限を緩める
- 2、 水分の十分な摂取
- 3、 利尿薬の投与
- 4、 K摂取制限
- 5、 便秘の予防
- 6、 K吸着剤（ケイキサレート）の投与
- 7、 併用薬剤のチェック
- 8、 アシドーシスの補正

CKD患者では血圧コントロールに難渋することが多いが、高容量のARB（またはACE阻害薬）を基本にCa拮抗薬や（少量の）サイアザイド系利尿薬を併用して確実な降圧（130/80mmHg以下、尿蛋白が1g/日以上の場合は125/75mmHg以下）を達成しながら尿蛋白を減少させることで、腎障害の進展を抑制するばかりでなく心血管疾患の発症をも抑制することが肝要である。

（文責 富永良子）