教えて！佐藤先生！ 臨床検査値が語る腎機能評価の鍵

進化するCKD診療 ーわかってきたCKDと尿酸や尿毒症のかかわりー

監修：東北大学大学院 薬学研究科臨床薬学分野　教授／
東北大学病院 腎・高血圧・内分泌科　佐藤 博 先生

尿所見で異常がみられなくてもGFRが低下している場合、どんなバイオマーカーを参考にしたらよいでしょうか？

まず、尿蛋白と腎障害の関係が注目されるようになったのが、琉球大学（当時）の井関先生が2003年に発表された琉球studyです[1]。この報告では、尿蛋白が1+、2+、3+と悪くなるほど腎不全が増えてくるため、蛋白に注目が集まるようになってきました。しかし、GFRが低下していても蛋白尿が出ない、あるいは認めにくい疾患も一部存在します。たとえば、糸球体に必要な血流が供給されない腎前性腎不全や腎硬化症、尿細管障害などです。他にも、アミノグリコシド系抗菌薬やシスプラチンのように尿細管毒性のある薬剤による腎障害も、糸球体障害ではないため蛋白尿を呈しにくい病態です。

尿細管機能を評価するために従来から用いられている尿中バイオマーカーとして、N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ（NAG）、β_2-ミクログロブリン（β_2-MG）、α_1-ミクログロブリン（α_1-MG）などが知られています。これらにはちょっとした意味合いの違いがあり、尿細管細胞に含まれる酵素であるNAGの尿中量の増加は近位尿細管の障害を、本来、近位尿細管で再吸収されるべきβ_2-MGの尿中量の増加は、近位尿細管での再吸収機能の低下を意味しています。なお、最近は酸性尿下でも安定で血中値を変動させる疾患が少ないという理由で、β_2-MGに代わりα_1-MGの測定が推奨されるようになってきています。

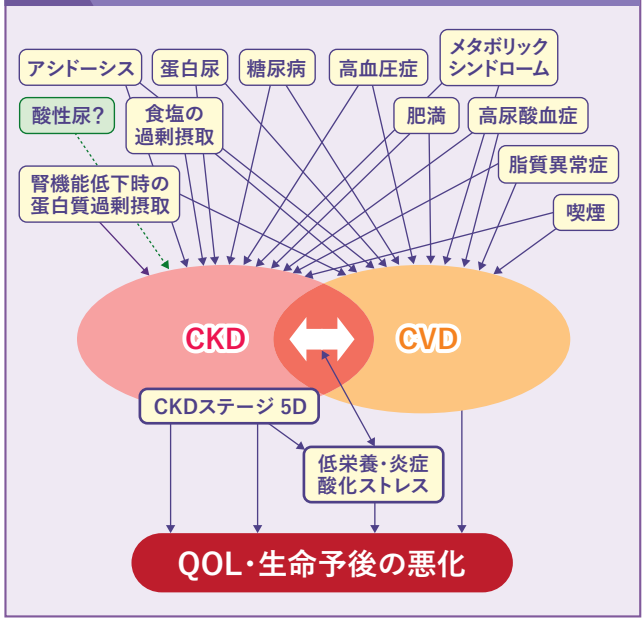
一方、近年保険収載された尿中バイオマーカーとしてL-FABP（L-type fatty acid-binding protein）とNGAL（neutrophil gelatinase-associated lipocalin）があり、どちらも尿細管機能障害を反映しています。いずれも腎障害後数時間で上昇するため、AKI（急性腎障害）診療ガイドラインにおいても早期診断に有用[2]とされており、更なるエビデンスの蓄積を期待したいと思います。

CKDを発症・進展させるリスク因子について最近の知見を教えてください。

CKDの発症には、カロリー・食塩の過剰摂取、運動不足、飲酒、喫煙、ストレスといった生活習慣やメタボリックシンドローム、そして高血圧や糖尿病、脂質異常症といった疾患まで、非常に多岐にわたるリスク因子が関与しているとされています（図）[3]。また、腎機能障害が進行すると、それまで腎臓から排泄されていた物質が体内に貯留します。これらは尿毒症物質と呼ばれており、食欲低下、悪心、嘔吐などのいわゆる「尿毒症症状」を呈することは古くから知られていました。近年では、これら尿毒症物質自体がCKDを進展させる要因ともなっていることが明らかになっています。

たとえば、CKD患者では、低筋肉量、低筋力、低身体機能を特徴とするサルコペニアがみられることが少なくありません。そこで我々の研究グループでは、腎障害による尿毒症物質の体内への蓄積が、サルコペニアの進展に寄与しているのではないかと考え、その関係性の究明に取り組んでいます。近年では、CKDモデルマウスの筋萎縮発症に、尿毒症物質の中でも毒性の強いインドキシル硫酸がどのように関与するかを検討しました[4]。その結果、腎機能低下により体内に蓄積した尿毒症物質が細胞内の代謝異常を引き起こし、筋萎縮を促進している可能性が示唆されました。我々はこうした結果を基に、尿毒症物質の蓄積に介入することで筋萎縮の進行を抑制できるのではないかと考え、更なる検討を進めているところです。

図　CKDとリスク因子



尿酸を尿毒症物質の一種と考えることもあるようですが、どのようにCKDに関係しているのでしょうか。

尿酸については、大半が尿中に排泄されることから、腎機能の低下とともに血清尿酸値が上昇するのは当然とされていたことや、血清尿酸値上昇に対する治療法が他の疾患に比べて限定的であったこともあり、さほど重視されていなかったのが現実だと思います。

高尿酸血症とCKDとの関係を検討したエビデンスとして、2001年に発表された沖縄県の一般住民健診データを用いたコホート研究の結果[5, 6]では、血清尿酸値と血清クレアチニンの上昇が有意に関連することが示唆されています。また、2010年前後からは高尿酸血症とCKDとの関連性を示す報告が多くみられるようになりました[7-9]。一例として、久山町研究の結果[8]から、血清尿酸値がCKD発症、腎機能低下、アルブミン尿のリスクと相関することが示されたことが挙げられます。

もちろん、以前から高尿酸血症の合併症として尿酸塩沈着による腎障害（痛風腎）があり、高尿酸血症の治療目的として腎障害の予防は意識されてきました。現在では、痛風腎による透析導入例をみることは少なくなりましたが、尿検査では尿酸の析出をみることがあります。とくに冬に蓄尿をした際に、患者さんが「尿が白く濁った」とびっくりされることがあります。これがまさに尿酸の析出です。尿酸が尿中の飽和濃度に近い状態で出てきている人では、ちょっとした温度や尿pHなどの環境の変化で析出しやすいのです。

このように、両者は以前から深い関係にありますが、高尿酸血症からCKDに至るメカニズムは多岐にわたることが明らかになってきています。近年は、薬剤による高尿酸血症介入がCKDに及ぼす影響を検討した報告もみられるようになり[10,11]、高尿酸血症がCKDの重要なリスク因子の1つであることがエビデンスとして確立しつつあるのではないでしょうか。

最後に、日常診療で臨床検査値による腎機能評価を行う重要性と留意点を教えてください。

既に述べたように、臨床症状の乏しい早期のCKDでは尿検査だけが発見の手段になります[3]。ところが糖尿病や腎臓病以外の患者さんでは、定期的に受診していても尿検査が行われるのは初診時のみということが少なくありません。尿検査は非常に多くの情報が得られ、ときには病態解明のきっかけになることもあります。それでいて、簡便で患者さんの負担も軽い検査ですので、ぜひルーチンに施行いただきたいと思います。

またCKDのリスクは多岐にわたり、総合的なリスク管理が必要とされる疾患です。食事・運動などの生活習慣や、血圧、血糖、血中脂質の管理だけでなく、血清尿酸値や尿pHの管理なども含めて「できることはすべてやる」ことが、CKDの進展を防ぎ患者さんの予後やQOLを改善するうえで大切と考えられます。トータルで治療していく必要がありますが、まずは動機づけが大切ですね。「治療しなくてはいけない」「生活習慣を変えなくてはいけない」と自覚させることが必要で、そのためには「治療せずに放っておくと、こうなりますよ」という情報をきちんと伝えて、「どうすればいいですか」と患者さん自身から質問してくるような状況をつくることが重要です。開業の先生方では、たまには「家族の方も一緒に来てくださいね」というのも1つの方法ですね。生活習慣についても口うるさくいう家族が周囲にいるほうが、治療も続きやすいですから。

腎臓は消耗品で、一度悪くしてしまうと現状維持はできても、元には戻りません。少しでも長く使っていくために、早期発見を心がけ、大切にしていきたいですね。そのためにも、かかりつけの先生方の協力が不可欠と考えています。

参考文献）
1）Iseki K, et al.：Kidney Int 63(4)：1468-1474, 2003
2）AKI（急性腎障害）診療ガイドライン作成委員会編集：AKI（急性腎障害）診療ガイドライン2016, 2016
3）日本腎臓学会編集：CKD治療ガイド2012, 2012
4）Sato E, et al.：Sci Rep 6：36618, 2016
5）Iseki K, et al.：Hypertens Res 24(6)：691-697, 2001
6）Iseki K, et al.：Am J Kidney Dis 44(4)：642-650, 2004
7）Kuwabara M, et al.：Hypertension 69(6)：1036-1044, 2017
8）Takae K, et al.：Circ J 80(8)：1857-1862, 2016
9）Uchida S, et al.：PLoS One 10(12)：e0145506, 2015
10）Tsuruta Y, et al.：Clin Rheumatol 33(11)：1643-1648, 2014
11）Kawamorita Y, et al.：Physiol Rep 5(15)：e13358, 2017

K-578　提供：日本ケミファ株式会社　制作：株式会社グループ・ティー　2018年3月作成 8C1Ⓣ