

特 集

高齢者医療の現状と展望 —各領域のトピックス—

高齢者における慢性腎臓病 (CKD)

獨協医科大学 循環器・腎臓内科

石光 俊彦 内田 麻友 平尾 潤

はじめに

近年，わが国においては，少子化とともに高齢化が進行しつつあり，高齢者の健康状態を高め，その社会活動を維持することが重要な社会的課題となっている。高齢者の生命予後を制限する因子としては悪性腫瘍とともに脳卒中や腎障害を含めた循環器疾患が大きな割合を占める。これらの循環器疾患は，高血圧，糖尿病，脂質異常症などの生活習慣病を基盤として進展するが，優れた治療薬の導入とともに診療ガイドラインが普及し，また，インターベンション技術や集中治療の進歩により冠動脈疾患の生命予後は向上し脳卒中による死亡率も減少してきた。その反面，各種の循環器疾患の末期状態として心不全や腎不全など循環器系臓器不全に陥る症例が増加している。加齢とともに腎臓に障害が存在する場合には，これらの循環器疾患のリスクが高くなるので，高齢者における腎障害の抑制は重要な問題であり，健康寿命の延長を達成するうえで極めて重要性の高い問題である。

慢性腎臓病 (CKD) の概念と頻度

慢性腎臓病 (CKD : chronic kidney disease) という概念は 2002 年に米国腎臓財団 (KDOQI) により提唱された¹⁾。これによれば，原因疾患によらず何らかの腎臓の障害を示す検査所見が持続的に認められれば広く CKD の範疇に該当することになり，わが国の日本腎臓学会による CKD の定義もこれに準じている²⁾ (表 1)。この検査所見には，血液検査，尿検査，病理所見やエコ

ー，CT などの画像所見が含まれるため，実質上すべての慢性的な腎疾患が含まれることになる。このように包括的な概念が提唱された背景には，一般的にも CKD の頻度が高く，公衆衛生的な問題として広く啓発・認識されるべき問題として取り上げられるようになってきたということがある。従って，非医療従事者に対する啓発を進めるために，米国では“renal”ではなく“kidney”，わが国では“腎疾患”ではなく“腎臓病”というように一般的にも理解されやすい表現が用いられるようになった。

現在，検診や健康診断において尿検査は必須であり腎機能の指標として血清クレアチニン (Cr) が測定されることも多い。従って，蛋白尿，血尿や腎機能低下が指摘され CKD の存在が診断される機会も多くなっている。特に，CKD の診断基準の項目の中では，蛋白尿と糸球体濾過量 (GFR : glomerular filtration rate) の低下が重視されており，日本腎臓学会は，下記のように，日本人を対象として年齢，性別と血清 Cr 値から推算 GFR (eGFR) を計算する式を作成している³⁾。

$$\begin{aligned} \text{eGFR}(\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2) \\ = 194 \times \text{血清 Cr}(\text{mg}/\text{dL})^{-1.094} \times \text{年齢}(\text{歳})^{-0.287} \\ (\text{女性では} \times 0.739) \end{aligned}$$

そして，わが国においてはおよそ 1330 万人がこの eGFR の低下や蛋白尿により CKD に該当すると推定されており，高血圧や糖尿病などの生活習慣病とともに国民の健康を考える上で重要な問題の 1 つであることが認

表 1 慢性腎臓病 (CKD) の定義

- | |
|--|
| 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 0.15 g/gCr 以上の蛋白尿 (30 mg/gCr 以上のアルブミン尿) の存在が重要 |
| ② GFR < 60 mL/分/1.73m ² |
| ③ ①，②のいずれか，または両方が 3 カ月以上持続する |

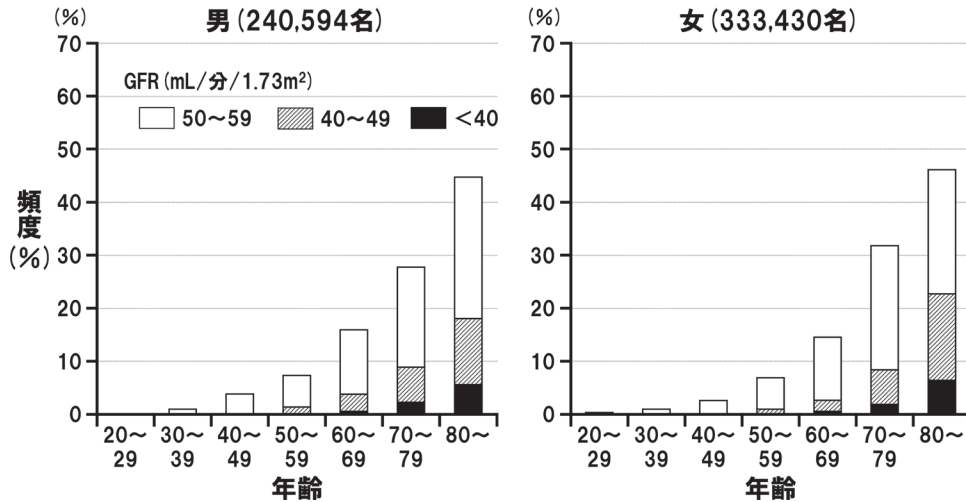


図1 わが国における性別、年齢層別のCKD患者の頻度(文献2より作成)

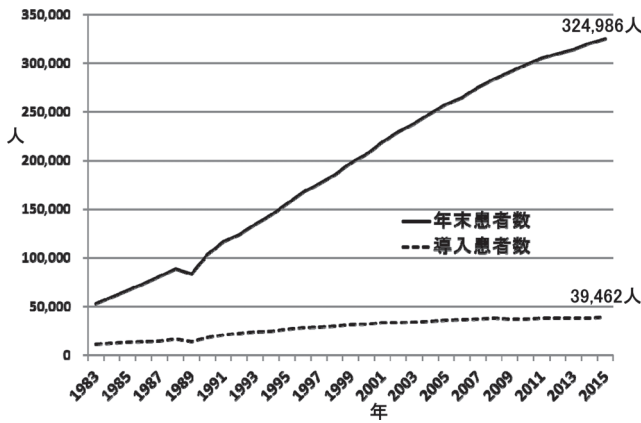


図2 わが国における透析患者数の推移(文献4より作成)

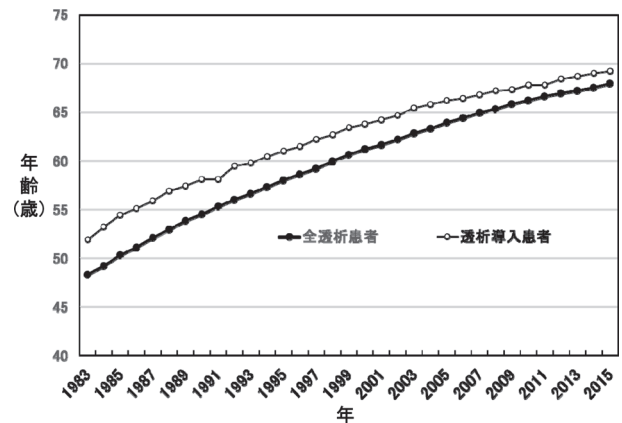


図3 わが国における透析患者の平均年齢の推移(文献4より作成)

識されている。そして、図1は健診においてeGFRの低下によりCKDとなる頻度を性別、年齢層別にしたグラフであるが、生理的にも腎機能は加齢に伴い漸次低下するため、CKDの頻度は年齢が高くなり高齢になるほど増加している。従って、国民の健康を考える上で、CKDの影響は特に高齢者において重要な問題となることは明らかである。

CKDの原因疾患と加齢の影響

慢性腎臓病により腎障害が進行して腎機能が低下すると、最終的には透析などの腎代替療法が必要とされる末期腎不全に陥る。図2に示すようにわが国において透析導入に至る患者数は年々増加傾向にあり、その結果として全体の透析患者数も2015年末で324,986人に達している⁴⁾。すなわち、国民の391人に1人が透析治療を受けている計算になる。透析患者1例に要する医療費は年間約500万円で、全体では1兆6000億円となり、国民総医療費41.5兆円の約4%を占めることになる。

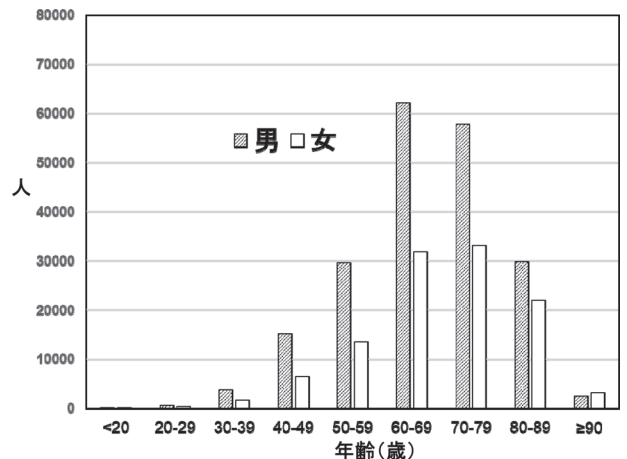


図4 わが国における性別、年齢層別の透析患者の頻度(文献4より作成)

そして、図3に示すように透析患者の年齢は高くなる傾向にあり、2015年の統計では、透析導入患者の平均年齢は69.2歳、透析患者全体の平均年齢は67.9歳にな

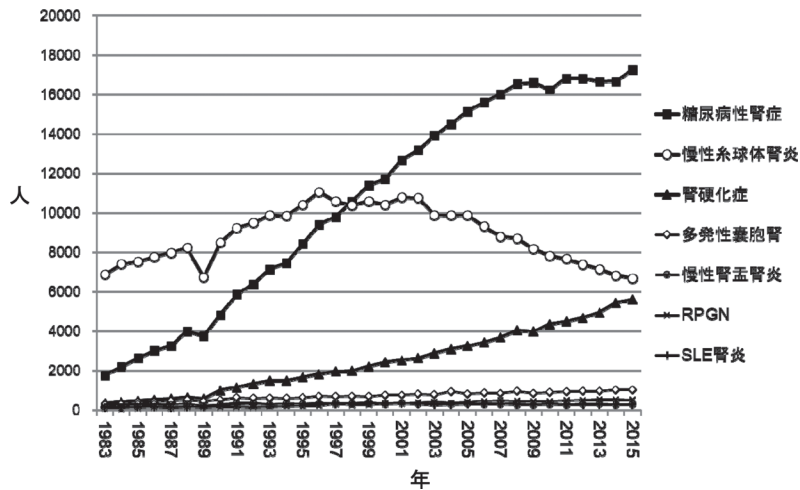


図5 わが国における透析導入患者の原疾患の推移 (文献4より作成)

っている。そして、図4は、わが国の透析患者の年齢分布を示すグラフであるが、男女とも高齢者の割合が高く、65%が65歳以上、さらに32%が75歳以上となっている。

透析導入に至る原因疾患の頻度の割合の推移を図5に示すが、1998年より糖尿病性腎症の頻度が第1位になっており、従来、最も多かった慢性糸球体腎炎は末期腎不全の原因疾患として占める割合は減少傾向にある。これは疾患としての慢性糸球体腎炎の頻度が減少しているのではなく、ステロイドに加えシクロスポリンなどの優れた免疫抑制薬が導入され積極的に免疫抑制療法が行われることが多くなったことと、腎障害の促進因子として影響が大きい高血圧に対しACE阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)など腎保護作用を有する降圧薬を用いた血圧管理が向上したことなどにより、腎障害の進行が抑制され透析導入時期が遅延されたことが影響していると推測される。この点に関し、わが国においてACE阻害薬の使用が多い地域においては末期腎不全の発症が少ないことが観察されている⁵⁾。一方、腎動脈系の細動脈硬化、糸球体硬化が進行して腎不全に至る腎硬化症による透析導入の頻度が増加傾向にあり、これには加齢、高齢化とともに高血圧、脂質異常症などの生活習慣病が影響していると考えられる。糖尿病性腎症の割合の増加が近年頭打ち傾向にあるのに対し、腎硬化症による腎不全はコンスタントに増加しており、高齢者が増加しつつあるわが国の状況を反映していると思われる。

CKDと心腎連関が健康寿命に及ぼす影響

わが国においては少子高齢化が進行しており、総人口は2008年以降減少に転じている。このような状況が続いた場合、将来的に社会生産性を維持する方策として、

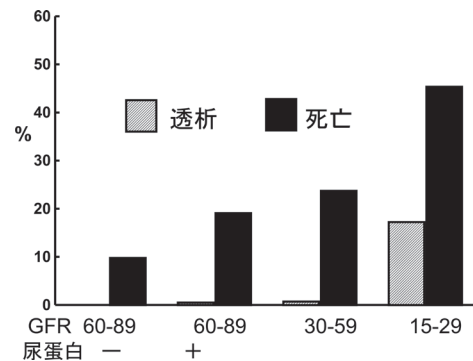


図6 CKDを呈する保険加入者における透析導入と死亡の発生 (文献6より作成)

出生率を十分に高めることは容易ではないと考えられるため、高齢者の健康状態を増進し、その社会的活動性や労働力を高めることが望まれる。高齢者の死亡原因としては、悪性腫瘍、肺炎などの感染症、そして脳卒中や心不全などの心血管疾患が主要な疾患であるが、加齢とともに相対的に悪性腫瘍の割合は減少し、80歳以上ではこれらの心血管疾患による死亡率が悪性腫瘍を上回るようになる。悪性腫瘍は疾患の性質上、完全に治癒するか早期に致命的な転帰をとることが多く、長期にわたり多額の医療費を要する状況が続くことは少ない。感染症に関しても、高齢者においては、例えば脳卒中後遺症、心不全などで身体活動が制限され、嚥下性肺炎や褥瘡からの感染症が起こったり、閉塞性動脈硬化症による潰瘍や切断肢からの感染など、心血管疾患に起因するものがない。

これに対し、CKDに関しては、進行して末期腎不全に至ったとしても透析療法を行うことにより直接致命的な転帰になることはない。しかし、図6は米国ポートランドの保険加入者の追跡調査の成績であるが、蛋白尿や

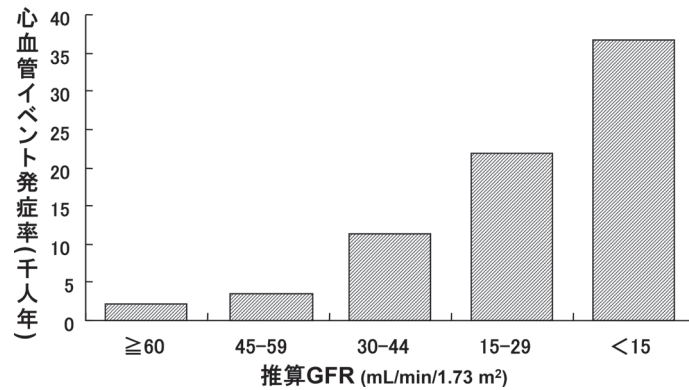
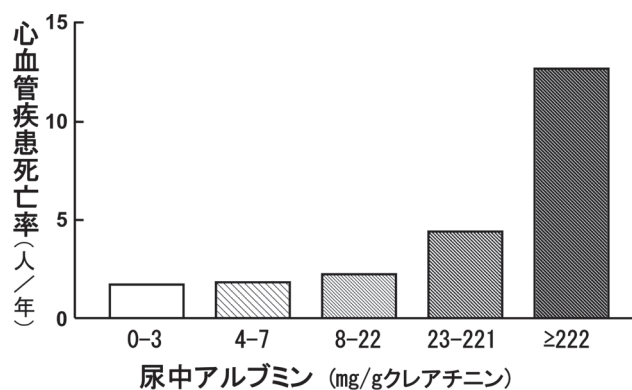


図7 サンフランシスコの保険加入者における eGFR と心血管疾患発症率の関係 (文献7より作成)



(Yuyun MF et al. Int J Epidemiol 2004; 33: 189)

図8 EPIC-Norfolk 研究における尿中アルブミン排泄と心血管疾患による死亡率との関係 (文献8より作成)

GFR の低下など CKD の対象者では、腎機能の低下に伴い透析導入が多くなるが、それ以上に死亡するリスクが高くなっている⁶⁾。そして、その死因としては、脳血管障害や冠動脈疾患などの心血管疾患が大きな割合を占めている。そして、同じく米国サンフランシスコの保険加入者の調査においては、eGFR が低下するほど指数的に心血管イベントの発症率が増加している (図7)⁷⁾。蛋白尿に関しても、図8に示すように、イギリスの地域住民の追跡調査では、微量アルブミン尿 (30-300 mg/g クレアチニン) のレベルから、尿中アルブミン排泄が増加するほど心血管疾患による死亡率が高くなっている⁸⁾。わが国においても、福岡県の久山町において長年行われている住民の追跡調査の成績では、CKD に該当する住民は非 CKD の住民に比べ、心血管疾患の発症率が2倍以上高いことが観察されている (図9)⁹⁾。また、図10はわが国における国民全体と透析患者の死亡原因の割合を示す円グラフであるが、末期腎不全に至った透析患者では脳卒中、心筋梗塞、心不全など心血管疾患による死

亡の割合が多い。加えて、透析患者では、その他の死因の中に不整脈による突然死が多く含まれ、前述したように感染症も心血管疾患からもたらされるものが少なくない。従って、透析患者の死因の約半分は心血管疾患に起因するものであると推測される。

このように、透析患者を含め CKD 患者において心血管疾患のリスクが高いこと、また、逆に心血管疾患患者では CKD を呈することが多いことは、近年、心腎連関として認識されるようになった。腎血流量は約 1L/分 で心拍出量の 20% に相当し、主要臓器の中では最も多く血管に富む臓器である。従って、CKD で腎臓の血管が障害されていけば、腎臓のみならず全身の血管系に同様の障害が起こっていると考えられる。そして、血管障害すなわち動脈硬化が脳動脈で起これば脳卒中、冠動脈で起これば虚血性心疾患が発症するリスクが高くなるのは当然であると思われる。また、心機能が低下すれば腎血流量が減少して腎機能も低下し、逆に腎機能が低下すると体液量が増加して心負荷となる。すなわち、様々な

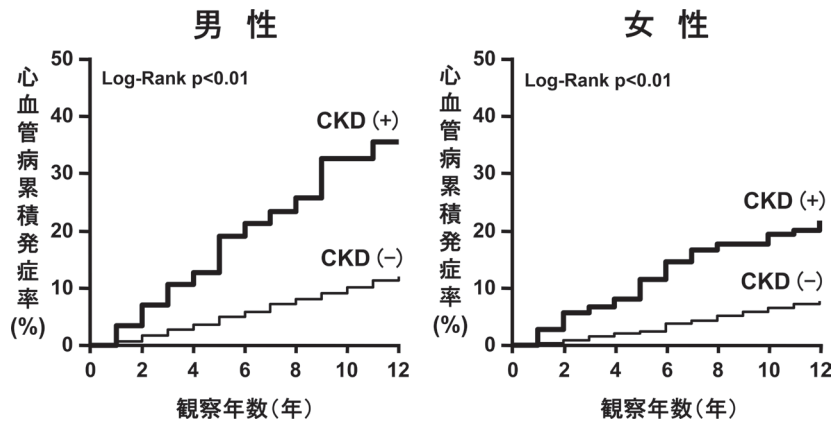


図9 久山町の住民におけるCKDの有無別にみた心血管病の累積発症率(1988-2000年) (文献9より作成)

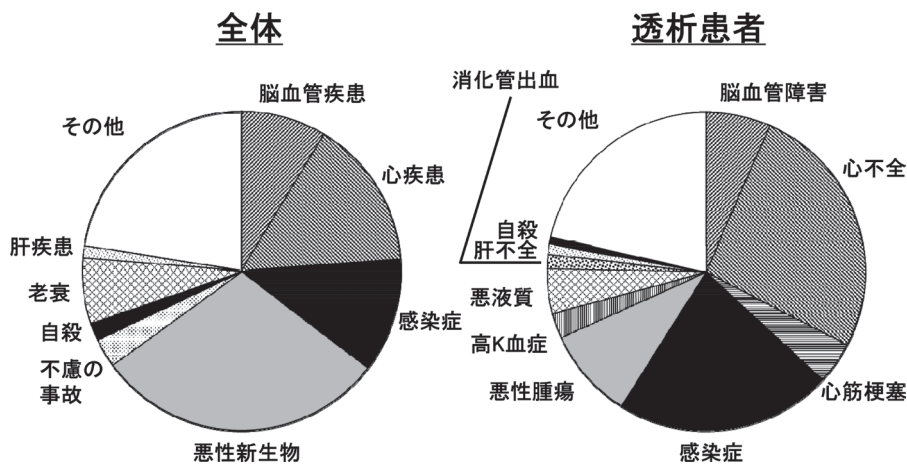


図10 2015年度におけるわが国の全体および透析患者の死亡原因の分類 (厚生労働省人口動態統計および文献4より作成)

循環器疾患において、心臓と腎臓そして全身の循環器系臓器は、機能的にも病理学的にも血管系を通じ互いに密接に関連して病態を形成している。

腎機能およびCKDの重症度の評価

腎臓による血液の浄化を腎機能とすると、図11に示すように、腎障害の進行と並行して低下する腎機能の指標は腎血流量 (RBF) および腎血漿流量 (RPF) である。例えば、20%の糸球体が障害され腎血流量も20%減少したとしても、糸球体濾過分画 (FF: filtration fraction) が増加することにより代償されGFRはほとんど変化しない。しかし、さらに腎障害が進行してRBF, RPFが50%以下になると、FFの増加では十分に代償できなくなりGFRが減少して血清Cr値が上昇する。従って、僅かに上昇した血清Cr値から計算されるeGFR値が60未満に減少しているということは、腎障

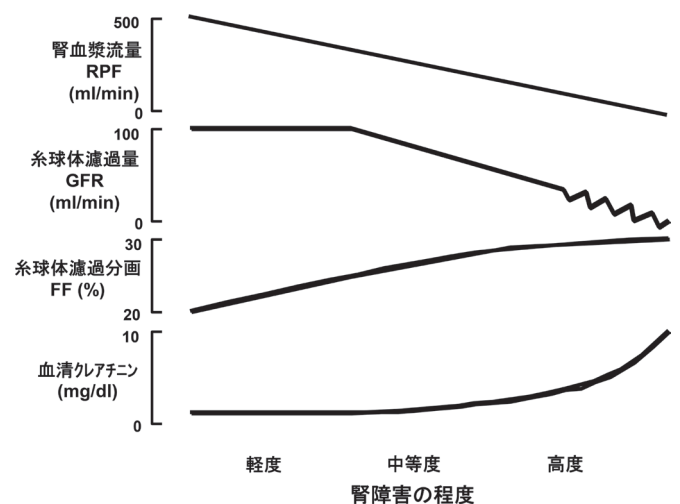


図11 腎障害の進行に伴う腎機能の指標の推移

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病		尿アルブミン定量 (mg/日)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
		尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)		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)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
		尿蛋白/Cr比 (g/gCr)		0.15未満	0.15~0.49	0.50以上
GFR区分 (mL/分/1.73m ²)	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	<15			

図12 CKD診療ガイド2012におけるCKDの重症度分類

白, 斜線, グレー, 黒の順にステージが上昇するほど, 末期腎不全, 心血管疾患および死亡のリスクが増加する。(文献2より作成)

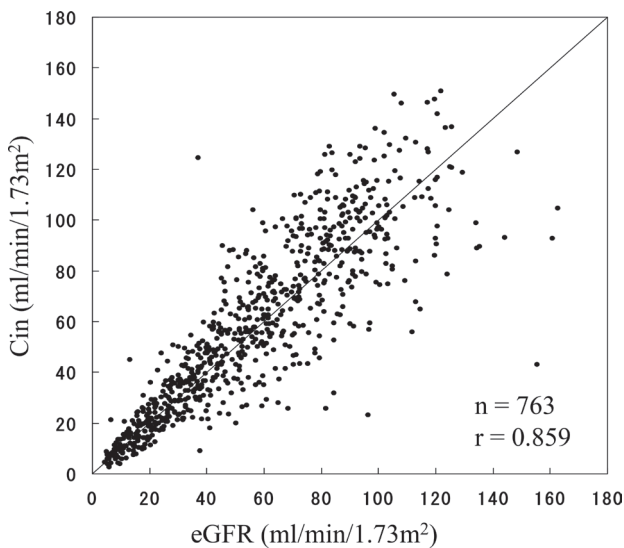


図13 推算糸球体濾過量 (eGFR) とイヌリン・クリアランス (Cin) の相関 (文献3より作成)

害の程度は決して軽度ではなく中等度以上に進行した状態であると考えられる。

前述したようにGFRが低下するほど, また蛋白尿が増加するほど末期腎不全や心血管疾患のリスクが高くなる。このことから, 日本腎臓学会が作成したCKD診療ガイド2012²⁾では, 血清Crから計算したeGFR値と蛋白尿あるいはアルブミン尿からCKDの重症度の分類を示している(図12)。GFRが低下するほど, 蛋白尿が増加するほど重症度が増し, 末期腎不全, 心血管疾患そし

て死亡のリスクが高くなる。蛋白尿の評価においては, 24時間蓄尿は煩雑であるため随時尿のCr1g当りの尿蛋白量で代用しており, 糖尿病患者に対しては腎症の評価のため尿中アルブミン測定が保険で認められているため, やはりCr1g当りの補正值でこれに対応している。

図13は日本腎臓学会がeGFRの推算式を作成した際の, GFRのゴールドスタンダードであるイヌリンクリアランス(Cin)と血清Crから推算したeGFRの関係を示したグラフである³⁾。40-50mL/min/1.73m²以下の範囲ではeGFR値とCinが比較的良く相関しているが, CKDの診断の境界値である60mL/min/1.73m²付近では相関があまり良好ではなく, それ以上ではさらにはばらつきが大きくなっている。また, 図14は加齢による腎機能低下をシミュレーションしたグラフであるが, 男女ともGFRが60以上であれば高齢になっても透析を必要とする末期腎不全に至ることは少ないが, GFRが50以下になると将来的に透析導入が必要になるリスクが高くなっている¹⁰⁾。このようなことから, CKD診療ガイドではGFRのステージG3(30~59)をG3a(45~59)とG3b(30~44)に分けており, リスクの違いを示している²⁾。

CKDに対する血圧管理の重要性

正常者でも30歳以降になると加齢に伴い腎機能は低下していくが, 100歳になっても半分程度の腎機能は保たれ透析が必要になることはない(図15)。しかし, 例えばCKDが存在し50歳で腎機能が50%程度に低下し

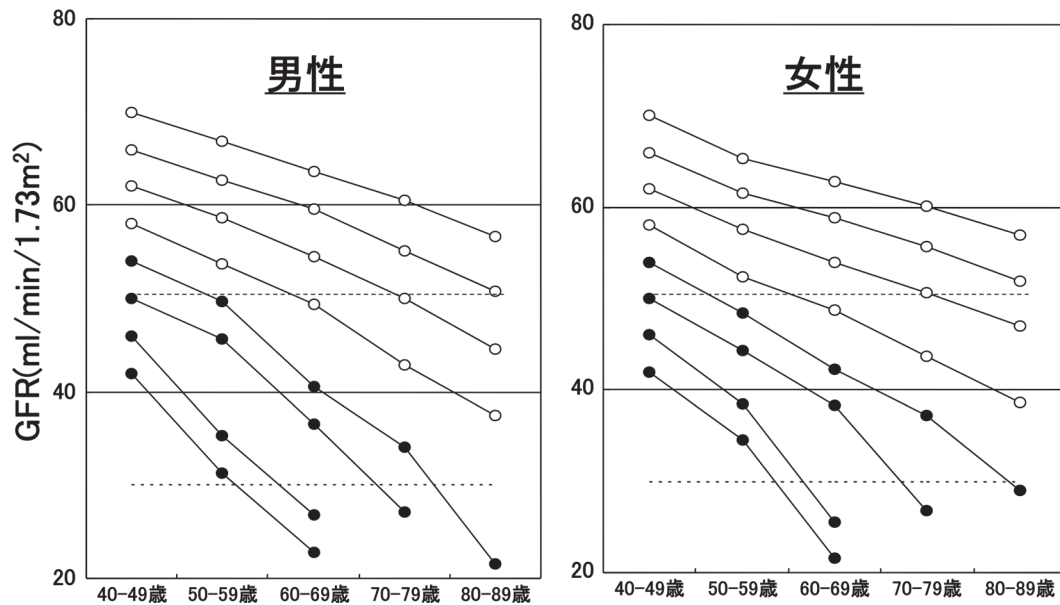


図14 加齢に伴う腎機能 (GFR) 低下のシミュレーション (文献10より作成)

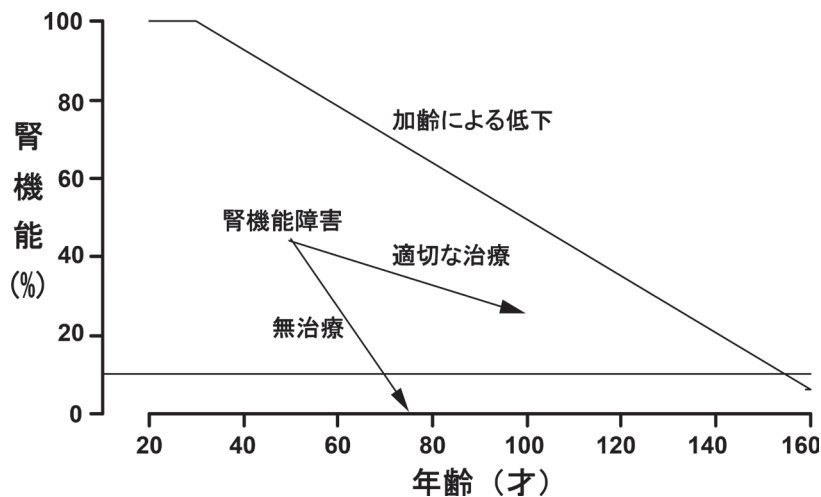


図15 腎疾患、加齢による腎機能の低下と治療効果

ているとすると、その後も腎障害が進行すると10-20年後には残腎機能が10%以下になり透析導入が必要となる。これに対し、積極的な介入、すなわち腎疾患の治療とともに血圧、血糖、血清脂質や適正体重など腎障害を促進する因子を管理・改善して腎機能の低下を抑制することにより、高齢に至っても末期腎不全を回避することができれば、高齢者の活動性を高め医療費を節減できることになる。

高齢者におけるCKDの主要な原因である糖尿病性腎症や腎硬化症は加齢とともに生活習慣病により進展し、心血管病のリスクも高くなる。CKDの原因がいずれの疾患であっても、腎障害および心血管病の発症・進展を

促進する因子として血圧レベルが大きな影響を及ぼす。高血圧の診断基準は140/90mmHg以上であり、高血圧の重症度がI, II, III度と高くなるほど腎不全や心血管病のリスクが大きくなるのは当然であるが、正常域血圧の範囲においても、130-139/85-89mmHgと正常高値血圧の群では、より低い血圧レベルの群に比べリスクが高くなる(図16)¹¹⁾。このように疫学的な観察研究では正常域血圧でも120/80mmHg未満の至適血圧において腎不全発症のリスクがより少なく、臨床介入試験のCKD患者におけるサブ解析でも収縮期血圧が130mmHg未満に降圧された症例群において心血管イベントの発生が少なくなっている^{12,13)}。

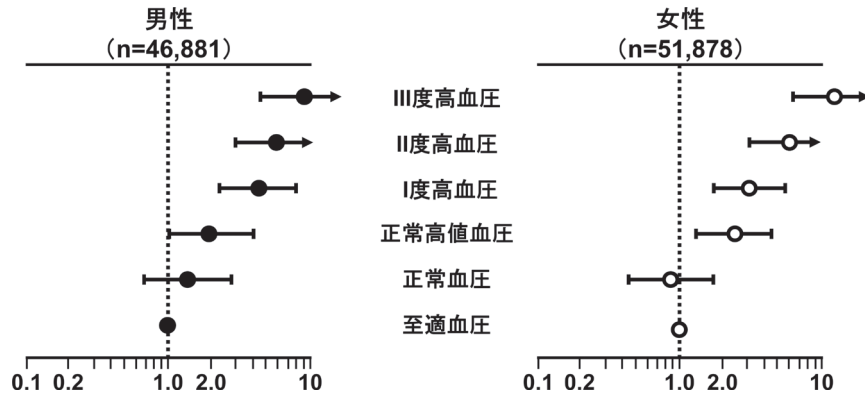


図16 沖縄県の追跡調査における末期腎不全の発症リスクと血圧の関係 (文献11より引用)

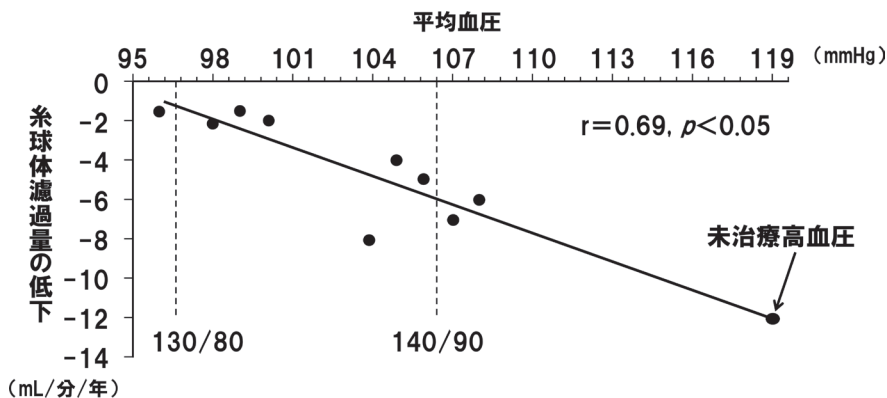


図17 腎疾患患者を対象とした臨床試験における達成血圧レベルと腎機能低下速度との関係 (文献14より作成)

CKD における目標血圧

また、図17は腎疾患患者を対象とした臨床試験のメタアナリシス¹⁴⁾であるが、高血圧が治療されないと、GFRが年に10 mL/分以上減少している。高血圧の診断基準である140/90 mmHg程度まで降圧された場合にはGFRの減少速度が半分くらいに抑制されているが、生理的な加齢に伴うGFRの減少と比較すると、より早く腎機能が低下していると考えられる。さらに厳格に130/80 mmHg程度まで降圧することにより、よりよく腎機能低下の進行が抑制されると思われる。

一方、近年の幾つかの臨床試験において、過度の降圧により腎障害に関係する不利益が生じた成績が示されており、血圧の下がり過ぎに対しても注意を要するべきであることがうかがわれる。ONTARGET¹⁵⁾は、25,620例の心血管疾患や糖尿病を合併する高リスク高血圧患者を対象として、ARB(テルミサルタン)、ACE阻害薬(ラミプリル)あるいは両者の併用による降圧治療を行った大規模臨床試験である。併用群においてはテルミサ

ルタン、ラミプリル単独群に比べ降圧効果が大きかったが、一次エンドポイントである心血管イベントの発生に有意差はなく、腎機能障害の発生は併用群で最も多かった(それぞれ、0.8%、0.7%、1.1%)。また、ハイリスクの糖尿病患者を目標収縮期血圧120 mmHg未満の厳格降圧群と140 mmHg未満の通常降圧群で比較したACCORD¹⁶⁾においては、厳格な降圧により脳卒中や尿中アルブミン排泄は減少したが、有害事象として有意な血清クレアチニンの上昇が認められている。

糖尿病性腎症では130/80 mmHg未満の厳格な降圧により、腎障害の進行が抑制されることが、国内外の臨床試験の成績で示されている^{17,18)}。しかし、MDRD¹⁹⁾やREIN-2²⁰⁾など糖尿病を合併しないCKD患者を対象とした臨床試験の成績では140/90 mmHg未満より厳格な降圧を行うことによって明らかな腎障害進行の抑制が認められていない。

また、CKDを合併する高血圧の治療においては、腎障害の進行や心血管病の発症を抑制するために、降圧とともに蛋白尿を減少させることが治療目標として重要で

表2 慢性腎臓病患者における降圧目標と第一選択薬 (文献23より引用)

		降圧目標	第一選択薬
糖尿病 (+)		130/80 mmHg 未満	RA 系阻害薬
糖尿病 (-)	蛋白尿 無	140/90 mmHg 未満	RA 系阻害薬, Ca 拮抗薬, 利尿薬
	蛋白尿 有	130/80 mmHg 未満	RA 系阻害薬

- ・蛋白尿：軽度尿蛋白 (0.15 g/gCr) 以上を「蛋白尿有り」と判定する。
- ・GFR 30 mL/分/1.73 m² 未満，高齢者では RA 系阻害薬は少量から投与を開始する。
- ・利尿薬：GFR 30 mL/分/1.73 m² 以上はサイアザイド系利尿薬，それ未満はループ利尿薬を用いる。
- ・糖尿病，蛋白尿 (+) の CKD では，130/80 mmHg 以上の場合，臨床的に高血圧と診断する。

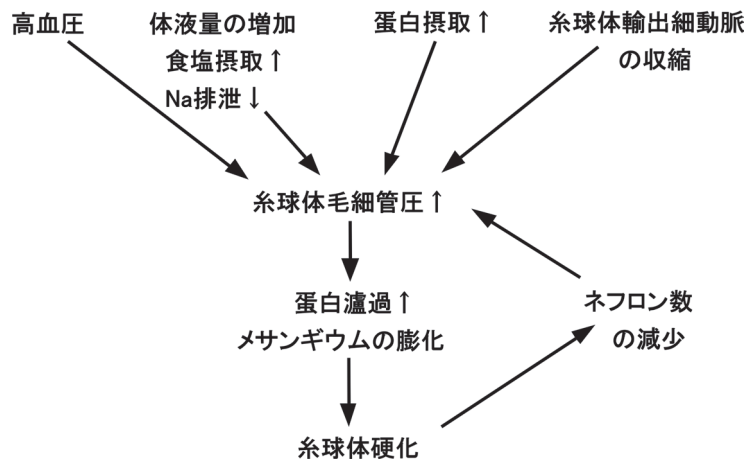


図18 糸球体硬化の進行に影響する因子の関係

ある。非糖尿病 CKD 患者を対象とした MDRD 研究のサブ解析では，125/75 mmHg 未満の厳格な降圧は 140/90 mmHg 未満の通常の降圧に比べ，蛋白尿を呈する症例群では腎機能低下が抑制されたが，蛋白尿が少ない症例群では有意ではなく²¹⁾，11 の無作為試験のメタアナリシスにおいても同様の成績が示されている²²⁾。

これらのことから，日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン²³⁾ (JSH2014) では，CKD を合併する高血圧患者の目標血圧は 140/90 mmHg 未満とするが，わが国では脳卒中が多く，糖尿病とともに蛋白尿が脳卒中の独立した危険因子であることも考慮して，糖尿病や蛋白尿を有する場合には 130/80 mmHg 未満にコントロールすることが推奨されている (表2)。

CKD における降圧薬の選択

腎障害進行の病態において，糸球体毛細血管内圧の亢進，すなわち糸球体高血圧が糸球体硬化および腎障害の進行の過程において重要な因子と考えられている (図18)。すなわち，糸球体が障害されネフロン数が減少すると，前述したように RBF, RPF は低下するが，残存する糸球体の毛細管内圧が代償的に上昇し，糸球体

一つ当たりの濾過量が増加することによって全体としての GFR は保たれ，結果として FF が増加する。しかし，この糸球体内圧の上昇，すなわち糸球体高血圧が持続すると，メサンギウム細胞の障害や糸球体の肥大が生じ，最終的には糸球体は硬化に陥り，糸球体の機能は廃絶する。そして，残存する糸球体に対する負荷がさらに増加することになる。この悪循環を断ち切り腎障害の進行を抑制するためには，単に全身的な動脈血圧をコントロールするだけでなく，腎内の微小循環動態を考慮し，糸球体毛細管内圧の亢進を改善することが重要であると考えられる。

糸球体における血行動態を考える場合，輸出細動脈の血管抵抗の調節にはアンジオテンシン II (AII) が大きな影響を与えており，AII の産生や作用を抑制する ACE 阻害薬，ARB などのレニン-アンジオテンシン (RA) 系阻害薬は輸入細動脈に比べて輸出細動脈の方を優位に拡張する (図19)。従って，RA 系阻害薬は糸球体内圧を下げ，蛋白尿や尿中アルブミン排泄を減じるのに有効であり，腎疾患患者における長期的な腎機能の保持に有利であるとされている。この点に関し，Ca 拮抗薬は主として輸入細動脈を拡張するため，全身的な降圧

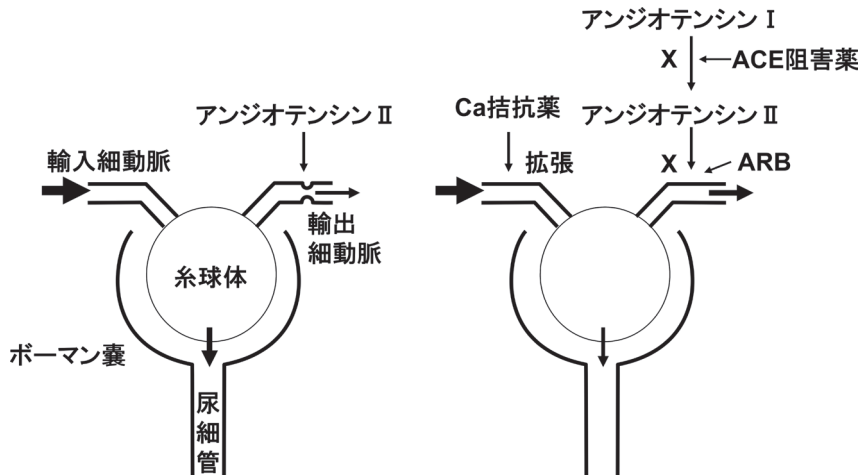


図 19 糸球体の血行動態に及ぼすアンジオテンシン II および降圧薬の影響

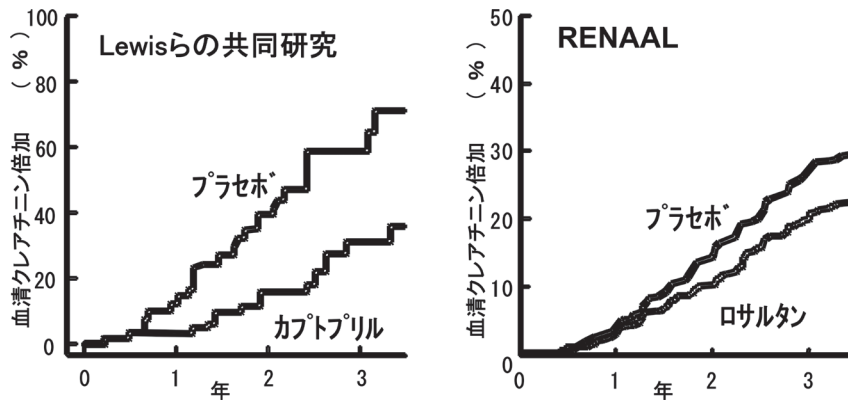


図 20 糖尿病性腎症の進行に対する ACE 阻害薬および ARB の効果 (文献 24, 25 より作成)

効果の割には RA 系阻害薬に比べて糸球体内圧の軽減や蛋白尿の減少効果に劣ると考えられる。

諸種の腎疾患の中で糖尿病性腎症の進行には早期より糸球体毛細管圧の上昇が大きく影響し、1型糖尿病性腎症に対し ACE 阻害薬 (カプトプリル) を投与した Lewis らの多施設共同研究²⁴⁾ 以来、幾つかの臨床試験により ACE 阻害薬が糖尿病性腎症の進行抑制に有効であることが確立されている (図 20 左)。ARB についても、RENAAL 研究 (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan)²⁵⁾ では血清 Cr 1.3~3.0mg/dL の腎症を呈する 2 型糖尿病患者に ARB (ロサルタン) あるいはプラセボが投与された結果、ARB 投与群の方が腎不全の増悪が少なかった (図 20 右)。また、同じく 2 型糖尿病性腎症患者に ARB (イルベサルタン) あるいは Ca 拮抗薬 (アムロジピン) を投与された IDNT 研究 (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial)²⁶⁾ では、ARB 群の方が Ca 拮抗薬群に比べ血清 Cr の上昇が少なかった。より軽度の

腎障害である微量アルブミン尿を呈する 2 型糖尿病患者に対し ARB (イルベサルタン) の治療効果を試みた臨床試験においても、高用量のイルベサルタンにより、顕性腎症すなわち蛋白尿の出現が抑制されたことが報告されている²⁷⁾。

非糖尿病性腎不全に対する RA 系阻害薬の治療効果に関しては、著者らが ACE 阻害薬 (ベナゼプリル) あるいは ARB (バルサルタン) とプラセボの交叉試験を行った結果では、RA 系阻害薬投与時の方が尿蛋白排泄が少なく、血清 Cr の上昇が少なかった (図 21, 22)^{28,29)}。また、AIPRI 研究 (ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency)³⁰⁾ や REIN 研究 (Ramipril Efficacy in Nephropathy)³¹⁾ では ACE 阻害薬としてそれぞれベナゼプリルおよびラミプリルがプラセボに比べ有意に腎不全の進行を抑制しており、その後の AASK 研究 (African American Study of Kidney Disease and Hypertension)³²⁾ でも腎機能低下症例における GFR の減少は Ca 拮抗薬 (アムロジピン) 投与群より ACE 阻

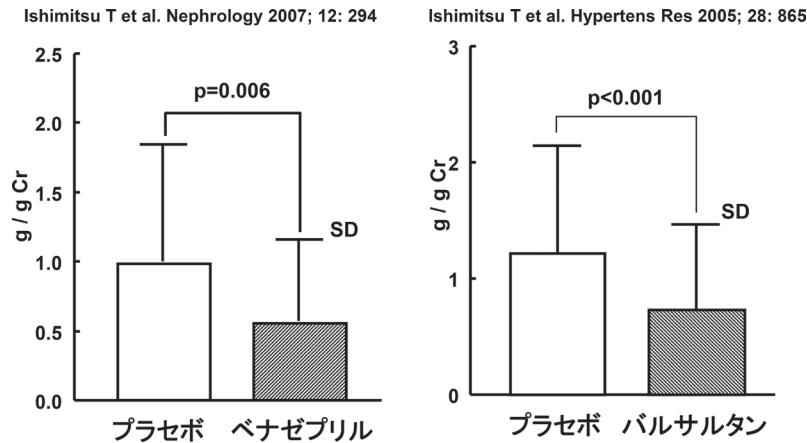


図 21 非糖尿病性腎疾患患者の蛋白尿に対する ACE 阻害薬および ARB の効果 (文献 28, 29 より作成)

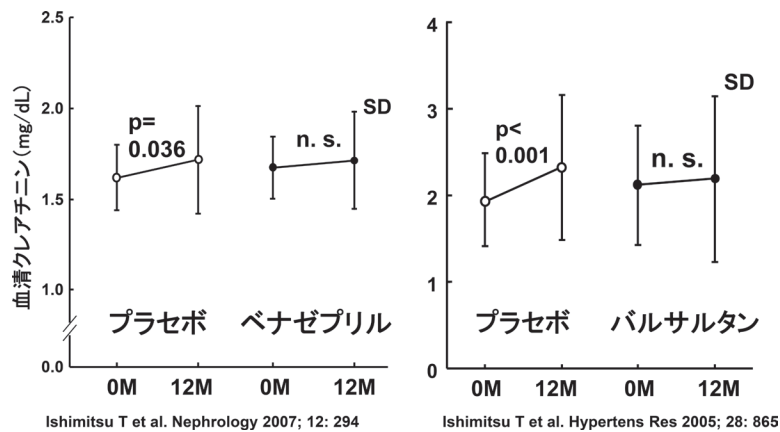


図 22 非糖尿病性腎症の進行に対する ACE 阻害薬および ARB の効果 (文献 28, 29 より作成)

害薬 (ラミプリル) 投与群の方が緩やかであった。さらに、中国において血清 Cr 3.1~5.0 mg/dL のより進行した非糖尿病性腎不全患者に対しても ACE 阻害薬 (ベナゼプリル) が腎不全進行の抑制に有効であったことが報告されている³³⁾。そして、わが国においてハイリスク高血圧患者を対象として ARB (カンデサルタン) と Ca 拮抗薬 (アムロジピン) と治療効果を比較した CASE-J 研究 (Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan) では、GFR <60 mL/min の腎機能障害を呈する症例における腎イベントの発生は ARB 投与群の方が少なかった³⁴⁾。

このように、多くの臨床研究により CKD においては RA 系阻害薬の治療効果が優れることが示されているが、Ruggenenti らのメタ解析によれば、蛋白尿が少ない場合には、他の降圧薬に比べ RA 阻害薬の腎保護効果が優れているとは言えないという結果が示されている³⁵⁾。従って、JSH2014 では、腎症の初期から糸球体毛細管圧が亢進する糖尿病がない場合、そして蛋白尿が

明らかでない場合には、必ずしも RA 阻害薬が第一選択ではなく Ca 拮抗薬や利尿薬を含めた降圧薬の選択が推奨されている (表 2)。しかし、この指針では 0.15 g/gCr 以上を蛋白尿有りとしており、これは定性では ± 程度に相当する。腎硬化症や間質性腎障害など蛋白尿が著明でない腎疾患においても ± 程度の尿蛋白は認められることが多いので、実際には大多数の CKD 患者において降圧薬として RA 系阻害薬が優先されることになると思われる。

おわりに

少子高齢化が進行しているわが国においては、既に総人口が減少に転じており、高齢者の割合が大きくなりつつある。そのような状況において社会生産性を維持するためには高齢者の健康状態を高め社会活動性を維持することが必須であると思われる。高齢者の健康を損なう主要な疾患は悪性腫瘍、感染症そして脳心腎を含めた循環器疾患などであるが、その中で悪性腫瘍や感染症の経過

は治癒するか致命的となるかどちらかに分かれ、長期にわたり高度の医療やケアを要するようなことは少ない。これに対し、循環器疾患に関しては、例えばCKDが進行して末期腎不全に至り透析医療に導入された場合には、その後、長期にわたり高額な医療費が必要とされ、患者の社会的活動性・生産性も大きく損なわれることになる。冠動脈疾患から心不全に陥ったり、脳卒中後遺症により身体活動が制限された場合にも同様に長期にわたり多大な医療や介護が必要になり、労働力が損なわれるとともに経済的にも大きな損失となる。従って、さらなる高齢化社会を迎えるにあたっては、これらの循環器系臓器不全を予防するために、危険因子である高血圧、糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病の管理を強化することが重要になる。その中で、本稿で概述したCKDを早期から認識し積極的な介入を行うことは、生活習慣病から循環器系臓器不全への進展を阻止する上で有効なアプローチとなることが期待される。

文 献

- 1) National Kidney Foundation : K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* **39** (Suppl 1) : S1-S266, 2002.
- 2) 日本腎臓学会 : CKD 診療ガイド 2012. 東京医学社, 東京, 2012.
- 3) Matsuo S, Imai E, Horio M, et al : Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* **53** : 982-992, 2009.
- 4) 日本透析医学会統計調査委員会 : わが国の慢性透析療法の実況 (2015年12月31日現在). *日本透析医学会雑誌* **50** : 1-62, 2017.
- 5) Usami T, Nakao N, Fukuda M, et al : Maps of end-stage renal disease and amounts of angiotensin-converting enzyme inhibitors prescribed in Japan. *Kidney Int* **64** : 1445-1449, 2003.
- 6) Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, et al : Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* **164** : 659-663, 2004.
- 7) Go AS, Chertow GM, Fan D, et al : Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* **351** : 1296-1305, 2004.
- 8) Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, et al : Microalbuminuria independently predicts all-cause and cardiovascular mortality in a British population : The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study. *Int J Epidemiol* **33** : 189-198, 2004.
- 9) 二宮利治, 清原裕 : 久山町研究からみた慢性腎臓病. *総合臨牀* **55** : 1248-1254, 2006.
- 10) Imai E, Horio M, Yamagata K, et al : Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population : a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res* **31** : 433-441, 2008.
- 11) Tozawa M, Iseki K, Iseki C, et al : Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women. *Hypertension* **41** : 1341-1345, 2003.
- 12) Ninomiya T, Perkovic V, Gallagher M, et al : Lower blood pressure and risk of recurrent stroke in patients with chronic kidney disease : PROGRESS trial. *Kidney Int* **73** : 963-970, 2008.
- 13) Weiner DE, Tighiouart H, Levey AS, et al : Lowest systolic blood pressure is associated with stroke in stages 3 to 4 chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* **18** : 960-966, 2007.
- 14) Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al : Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes : a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* **36** : 646-661, 2000.
- 15) ONTARGET Investigators : Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* **358** : 1547-1559, 2008.
- 16) ACCORD Study Group : Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* **362** : 1575-1585, 2010.
- 17) de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, et al : Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* **20** : 883-892, 2009.
- 18) Uzu T, Kida Y, Yamauchi A, et al : The effects of blood pressure control levels on the renoprotection of type 2 diabetic patients without overt proteinuria. *J Am Soc Hypertens* **6** : 124-131, 2012.
- 19) Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al : The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* **330** : 877-884, 1994.
- 20) Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, et al : Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-

- diabetic chronic renal disease (REIN-2) : multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* **365** : 939-946, 2005.
- 21) Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al : Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* **123** : 754-762, 1995.
- 22) Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, et al : Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease : a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* **185** : 949-957, 2013.
- 23) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 : 高血圧治療ガイドライン2014. ライフサイエンス出版, 東京, 2014.
- 24) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al : The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* **329** : 1456-1462, 1993.
- 25) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al : Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* **345** : 861-869, 2001.
- 26) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al : Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* **345** : 851-860, 2001.
- 27) Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al : The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **345** : 870-878, 2001.
- 28) Ishimitsu T, Akashiba A, Kameda T, et al : Benazepril slows progression of renal dysfunction in patients with non-diabetic renal disease. *Nephrology* **12** : 294-298, 2007.
- 29) Ishimitsu T, Kameda T, Akashiba A, et al : Effects of valsartan on the progression of chronic renal insufficiency in patients with nondiabetic renal diseases. *Hypertens Res* **28** : 865-870, 2005.
- 30) Maschio G, Alberti D, Janin G, et al : Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* **334** : 939-945, 1996.
- 31) The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia) : Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* **349** : 1857-1863, 1997.
- 32) Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al : Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis : a randomized controlled trial. *JAMA* **285** : 2719-2728, 2001.
- 33) Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al : Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* **354** : 131-140, 2006.
- 34) Saruta T, Hayashi K, Ogihara T, et al : Effects of candesartan and amlodipine on cardiovascular events in hypertensive patients with chronic kidney disease : subanalysis of the CASE-J Study. *Hypertens Res* **32** : 505-512, 2009.
- 35) Ruggenti P, Remuzzi G. Proteinuria : Is the ONTARGET renal substudy actually off target? *Nat Rev Nephrol* **5** : 436-437, 2009.

Chronic Kidney Disease in the Elderly Population

Toshihiko Ishimitsu, Mayu Uchida, Jun Hirao

Department of Cardiology and Nephrology, Dokkyo Medical University

With the advancement of ageing society with declining birthrate, the prevalence of cardiovascular organ disorders in the heart, the brain and the kidneys is increasing which terminate in heart failure, stroke and renal failure. Especially, disorders in the kidneys, which is drawing attention as "chronic kidney disease (CKD)", have been shown to intimately related to not only the risk of renal failure but also the risk of other cardiovascular diseases such as stroke and coronary artery disease. These cardiovascular organs share common disorders in the blood vessels which bring about cardiovascular diseases. As the cause of CKD in elderly population, diabetic nephropathy is most frequent and nephrosclerosis induced by ageing and hypertension is increasing. Therefore, adequate control of lifestyle-related diseases such as hypertension and diabetes mellitus is important for the prevention of CKD. As hypertension is a major risk factor for the development and pro-

gression of cardiovascular disorders, blood pressure should be strictly controlled in patients with CKD in order to prevent cardiovascular diseases and organ failures. Among the classes of antihypertensive drugs, renin-angiotensin system inhibitors such as ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers (ARB) predominantly dilate efferent glomerular arterioles and reduce intraglomerular capillary pressure thereby reduce proteinuria and glomerular injuries. These properties are advantageous for the protection of kidneys and the prevention of cardiovascular disorders in the elderly with CKD.

Key Words : chronic kidney disease, cardiovascular disease, aging, elderly, proteinuria, hypertension, glomerular filtration rate, renin-angiotensin system