

2

CKD と生活習慣

CQ 1

アルコール摂取は CKD の発症・進展に影響を及ぼすか？

- 少量から中等量のアルコール摂取(エタノール 10~20 g/日程度)は GFR を維持し、蛋白尿を減少させる可能性がある。
- 中等量以上のアルコールの摂取(エタノール 20~30 g/日以上)は、蛋白尿を発症させる可能性がある。

背景・目的

過剰のアルコール摂取は肝疾患^{a)}、癌^{ab)}、自殺^{c)}、事故^{d)}などを引き起こす可能性があることは知られている^{e)}。しかし近年、少量から中等度の飲酒は CVD の死亡率を低下させると報告^{f)}されている。今回アルコール摂取が CKD に与える影響について検討した。なお、飲酒の健康に及ぼす影響には性差があり、わが国で一般に推奨される適正飲酒量も男性 20~30 g、女性 10~20 g と量的差異がみられるが、CKD に及ぼす影響について、明確に性差を示した報告は見いだせなかった。

解説

長期のアルコールの影響を検討した介入研究はなく、観察研究によりその影響を検討した。

尿蛋白については、オーストラリアの一般住民を対象としたコホート研究¹⁾において、エタノール > 30 g/日の群はエタノール < 10 g/日と比較して尿アルブミン/Cr 比(ACR)の 2 倍化が起こりやすい傾向(オッズ比 1.45 [0.95-2.21])を認め、特に 65 歳以下を対象としたサブグループ解析においてはエタノール > 30 g/日の群はオッズ比 1.99 [1.15-3.43] と有意

に ACR が 2 倍化した。12 万人の日本人一般住民を対象にした報告²⁾では、非飲酒者に対してエタノール ≥ 20 g/日の群では尿蛋白出現のハザード比に差はなかったが、エタノール < 20 g/日の群では尿蛋白出現のハザード比(0.86 [0.78-0.95])は有意に低下した。したがって少量の飲酒は尿蛋白の出現を減らし、飲酒量が増加すると尿蛋白の出現は増加する可能性がある。

一方 eGFR については、日本人一般住民約 9,000 人を対象とした横断研究において、非飲酒者と比較して飲酒頻度(1 週間当たりの飲酒日数)が多い人ほど eGFR が高値であったという報告³⁾がなされており、コホート研究では、65 歳以上の男性において中等度の飲酒量は非飲酒者と比較して eGFR の低下に対しては影響がなかった⁴⁾。また 1 日 4 杯以上(次頁追記参照)の飲酒群において CKD の発症が多かった(オッズ比 1.64 [1.01-2.67])との報告⁵⁾があるが、一方で飲酒量が多い群で eGFR の低下や新規の CKD、末期腎不全の発症が少なかったとも報告^{1,6~8)}されており、少量から中等度のアルコール摂取は eGFR に対して腎保護的に働く可能性がある。

アルコールの摂取が CKD の進展に影響を与えるという報告はほとんどない。

中国人 65 万人を対象としたコホート研究では、1

表 1 アルコールの種類とエタノール量^{g)}

アルコールの種類	量	(mL)	濃度 (%)	エタノール量 (g)
ビール	中瓶 1 本	500	5	20
清酒	1 合	180	15	22
ウイスキー・ブランデー	ダブル 1 杯	60	43	20
焼酎(35 度)	1 合	180	35	50
ワイン	グラス 1 杯	129	12	12

週間当たりの飲酒量が多いほど末期腎不全には至らなかった(10 万人当たりの末期腎不全の発症が非飲酒者 35.7 人, 1 週間当たり 21 杯未満 21.1 人, 21 杯以上 17.1 人)が, 生命予後については, 多量の飲酒は非飲酒者と比べて肝硬変や交通事故死などの頻度を増加させると報告⁷⁾しており, 過度の飲酒は避けたほうが望ましい。

飲酒と喫煙の交互作用を検討したものは一報のみである。Shankar⁵⁾らは 40 歳以上のアメリカ人の一般住民を対象としたコホート研究で, CKD の新規発症 (eGFR < 60 mL/分/1.73 m²) は非喫煙で非飲酒の人と比較して飲酒かつ喫煙者で交互作用を認めた (p=0.01) と報告している。アルコール摂取が多いことは生活習慣全体に影響している可能性があり, そのほかの因子についても, 今後, 交互作用などを検討した研究が必要である。

追記:

飲酒の研究において, 飲酒量は質問票による回答が主となるために, 本来の飲酒量を正確に表しているかどうか注意する必要がある(表 1)。また, 各報告においてもその飲酒量における 1 杯当たりのアルコール量が違うために, 飲酒量の適量についての評価は困難である。さらに各国において飲酒 1 杯の量は異なるため, 注意を要する(表 2)。

文献検索

PubMed(キーワード: alcohol, chronic kidney disease, chronic renal failure, end stage renal failure)で, 1995 年 1 月~2011 年 7 月の期間で検索した。なお, これ以降に発行された文献 3 については, 査読,

表 2 各国の 1 杯当たりのアルコール量^{h)}

国名	量 (g)	範囲
アメリカ	12	9.3~13.2
カナダ	13.6	13.6
イギリス	9.5	8~10
ヨーロッパ	9.8	8.7~10.0
オーストラリアとニュージーランド	9.2	6.0~11.0
日本	23.5	21.2~28.0

パブリックコメントに際して指摘をうけ, 適切な論文であると判断されたため採用した。

参考にした二次資料

- Thun MJ, et al. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med* 1997; 337(24): 1705-14.
- Chen WY, et al. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA* 2011; 306(17): 1884-90.
- Hall RC. Suicide risk assessment: a review of risk factors for suicide in 100 patients who made severe suicide attempts. Evaluation of suicide risk in a time of managed care. *Psychosomatics* 1999; 40(1): 18-27.
- Vinson DC, et al. Alcohol and injury. A case-crossover study. *Arch Fam Med* 1995; 4(6): 505-11.
- Alcohol-attributable deaths and years of potential life lost—United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53(37): 866-70.
- O'Keefe JH, et al. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(11): 1009-14.
- 日本腎臓学会. CKD 診療ガイドライン 2009, 東京: 東京医学社, 2009.
- O'Shea RS, et al. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010; 51(1): 307-28.

参考文献

- White SL, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2464-72.(レベル 4)
- Yamagata K, et al. *Kidney Int* 2007; 71: 159-66.(レベル 4)
- Funakoshi Y, et al. *Environ Health Prev Med* 2012; 17: 199-204.(レベル 4)
- Menon V, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3301-7.(レベル 4)
- Shankar A, et al. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 263-71.(レベル 4)
- Knight EL, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1549-54.(レベル 4)
- Reynolds K, et al. *Kidney Int* 2008; 73: 870-6.(レベル 4)
- Schaeffner ES, et al. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1048-53.(レベル 4)

CQ 2 運動は CKD の発症・進展に影響を及ぼすか？

- 運動が CKD の発症・進展に影響を与えるか、明らかではない。

背景・目的

透析患者の死亡と inactivity(無活動・活動の低下)には関連^{a)}があり、また健康関連の QOL (HRQOL: health related quality of life)は透析患者において重要なアウトカム(入院や死亡)と関連していると近年報告されている^{b,c)}。しかし CKD 患者における検討は少なく、特に運動が腎機能および尿蛋白に与える影響について検討しているものはほとんどない。

解説

運動負荷による CKD の発症をアウトカムとした報告はない。

45 件の RCT をもとに、1,863 例の成人 CKD 患者を対象としたシステマティックレビュー¹⁾では、運動介入群では運動耐応能、循環器系指標(血圧、心拍数など)、栄養の指標(アルブミン、総コレステロールなど)、HRQOL の改善が認められたと報告しているが、腎機能や尿蛋白などの変化については十分なエビデンスがないと結論している。一方、尿蛋白^{2,3)}や腎機能^{4~6)}に与える影響について検討した報告があるが、結果にばらつきがあり、またサンプルサイズが十分でないものも多く、運動が CKD に与える影響は不明である。しかし、運動などの介入による肥満の CKD 患者における体重の減量や収縮期血圧の低下は尿蛋白を改善^{1,2,5)}させる。

運動は致死的なイベント(不整脈や虚血性心疾患、突然死)に関与する可能性があり、運動を指導する場合には十分な注意を要する^{d)}ため、個々の患者の活動性、運動耐応能、循環器系のリスクなどを定期

的に評価したうえで運動計画を立てるのが望ましい。

文献検索

PubMed(キーワード: exercise, chronic kidney disease, chronic renal failure, end stage renal failure)で、1995 年 1 月~2011 年 7 月の期間で検索した。文献 1 は期限を過ぎていたが、貴重なメタ解析のため本ガイドラインの対象に含めることとした。

参考にした二次資料

- O'Hare AM, et al. Decreased survival among sedentary patients undergoing dialysis: results from the dialysis morbidity and mortality study wave 2. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 447-54.
- Lopes AA, et al. Health-related quality of life and associated outcomes among hemodialysis patients of different ethnicities in the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study(DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 605-15.
- Hedayati SS, et al. Death or hospitalization of patients on chronic hemodialysis is associated with a physician-based diagnosis of depression. *Kidney Int* 2008; 74: 930-6.
- Stride M. Exercise and the patient with chronic kidney disease. *Br J Hosp Med(Lond)* 2011; 72: 200-4.

参考文献

- Heiwe S, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 10: CD003236.(レベル 1)
- Leehey DJ, et al. *Cardiovasc Diabetol* 2009; 8: 62.(レベル 2)
- Pechter U, et al. *Int J Rehabil Res* 2003; 26: 153-6.(レベル 4)
- Kosmadakis GC, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(3): 997-1004. Epub 2011 Jul 27.(レベル 3)
- Eidemak I, et al. *Nephron* 1997; 75: 36-40.(レベル 2)
- Boyce ML, et al. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 180-92.(レベル 4)
- Afshinnia F, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1173-83.(レベル 3)

CQ 3 睡眠は CKD の発症・進展に影響を及ぼすか？

- 短時間睡眠や睡眠障害は蛋白尿発症と GFR 低下に関連する可能性がある。
- 睡眠時無呼吸症候群患者では、CKD の合併が高率に認められる。

背景・目的

短時間睡眠や睡眠障害は、高血圧^{a)}、糖尿病^{b)}、肥満^{c)}、CVD^{d)}、突然死^{e)}に関連があると報告されているが、CKD との関連については、まだ確立した見解がなかった。今回の検討から、睡眠の質、量が不十分であると CKD の発症・進展に悪影響が認められる可能性が示された。

解説

睡眠時間への介入は困難であり、CKD に対する睡眠の影響を評価した長期間の RCT はなく、観察研究が主たる研究となる。

1. 睡眠時間

観察研究における睡眠時間の評価は質問票での回答によるものが多いが、回答した自覚的睡眠時間とポリソムノグラフィやアクチグラフィで評価した他覚的睡眠時間には相関関係があったと報告^{f,g)}されている。横断研究では CKD ステージが進行した症例ほど短時間睡眠(6 時間以下)と回答した患者の割合が多く、睡眠障害の頻度も高かった^{1,2)}。日本人のコホート研究では睡眠時間で層別化したところ、5 時間以下の短時間睡眠は蛋白尿出現の予測因子であったと報告³⁾されている。

2. 睡眠の質

睡眠の質に関しては、PSQI(Pittsburgh Sleep Quality Index)などの主観的指標を使用して評価した報告^{4~6)}では、CKD 患者は非 CKD 患者と比較して睡眠の質が悪かった。ただし、いずれの報告も対象患者数は少なく、睡眠の質が CKD の発症・進展に影響を与えるかは不明である。今後の検討を要する。

3. 睡眠障害：睡眠時無呼吸

睡眠時無呼吸については、欧米のデータの多くは BMI 30 kg/m²以上の患者を対象としており、体格の違いから結果を日本人に適用するときには注意を要する。日本人では睡眠時無呼吸群では CKD 患者の頻度が高い⁷⁾。また eGFR 低値群では睡眠時無呼吸を合併する頻度が高く、さらに eGFR の低下と AHI(apnea hypopnea index)は逆相関した⁸⁾と報告されている。しかし、いずれも横断研究であり、縦断データはないため今後の研究に期待する。

CKD に多くみられる短時間睡眠や睡眠障害は CVD、突然死の危険因子である。そのため、日常診療において睡眠を評価することが望ましい。

文献検索

PubMed(キーワード: sleep, chronic kidney disease, chronic renal failure, end stage renal failure)で、1995 年 1 月～2011 年 7 月の期間で検索した。なお、これ以降に発行された文献 3 つについては、査読、パブリックコメントに際して指摘をうけ適切な論文であると判断されたため採用した。

参考にした二次資料

- Gangwisch JE, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension : analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 2006 ; 47(5) : 833-9.
- Gangwisch JE, et al. Sleep duration as a risk factor for diabetes incidence in a large U.S. sample. *Sleep* 2007 ; 30(12) : 1667-73.
- Watanabe M, et al. Association of short sleep duration with weight gain and obesity at 1-year follow-up : a large-scale prospective study. *Sleep* 2010 ; 33(2) : 161-7.
- Amagai Y, et al. Sleep duration and incidence of cardiovascular events in a Japanese population : the Jichi Medical School cohort study. *J Epidemiol* 2010 ; 20(2) : 106-10.
- Ikehara S, et al. Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women : the JACC study. *Sleep* 2009 ; 32(3) : 295-301.

- f. Taheri S, et al. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. PLoS Med 2004 ; 1(3) : e62.
- g. Lockley SW, et al. Comparison between subjective and actigraphic measurement of sleep and sleep rhythms. J Sleep Res 1999 ; 8(3) : 175-83.

参考文献

1. Plantinga L, et al. Association of Sleep-Related Problems With CKD in the United States, 2005-2008. Am J Kidney Dis

- 2011 ; 58 : 554-64.(レベル 4)
2. Agarwal R, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 1258-65.(レベル 4)
3. Yamamoto R, et al. Am J Kidney Dis 2012 ; 59(3) : 343-55. Epub 2011 Oct 22.(レベル 4)
4. De Santo RM, et al. Semin Nephrol 2006 ; 26 : 64-7.(レベル 4)
5. De Santo RM, et al. J Ren Nutr 2010 ; 20 : S59-63.(レベル 4)
6. Sabbatini M, et al. Sleep Med 2008 ; 9 : 240-6.(レベル 4)
7. Iseki K, et al. Hypertens Res 2008 ; 31 : 249-55.(レベル 4)
8. Sakaguchi Y, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 995-1000.(レベル 4)

CQ 4 喫煙は CKD の発症・進展に影響を及ぼすか？

- 喫煙は CKD の発症・進展因子である。

背景・目的

喫煙は、癌、CVD のリスクであることはよく知られている。また、喫煙が CKD の発症・進展因子であるメタボリックシンドロームの高リスクであることは報告されているが、喫煙が CKD の発症・進展因子となることについては、明確な見解は得られていない。

解説

日本の一般人口において喫煙が CKD の発症・進展因子であることを示した Yamagata らの報告がある¹⁾。この研究は、茨城県の 40 歳以上の住民健診データ 12 万 3,764 人を対象に、10 年間の観察期間中、新規に発症した CKD ステージ G1~2 (eGFR \geq 60, 尿蛋白 \geq +1) は 4,307 人、CKD ステージ G3~5 (eGFR < 60) は 19,411 人であった。アウトカムを新規 CKD ステージ G1~2 の発症とした場合、非喫煙者 (never smoking) に対する、現在喫煙者 (current smoking) の多変量補正ハザード比は男女とも有意な上昇を示した (男性 1.26 [1.14-1.41], 女性 1.40 [1.16-1.69]) が、過去喫煙者 (previous smoking) の多変量補正ハザード比は、男女とも有意ではなかった。アウトカムを CKD ステージ G3~5 にしても同様の結果が得られた。これらの結果は、現在喫煙者が独立した CKD の発症および進展因子であること

を示唆する。

同様に日本の研究で、2005~2006 年に一般集団検診者 7,078 例を対象とした Ishizaka らの報告²⁾では、多変量解析により、現在喫煙は GFR 上昇と逆相関し、アルブミン尿、GFR 低下とは正の相関を示し、また、現在喫煙と GFR 低下との相関は、1 日の喫煙量に依存していた。過去喫煙 (former smoking) は GFR 上昇と有意に逆相関していたが、アルブミン尿、GFR 低下とは相関しなかった。これらの結果より、喫煙はアルブミン尿、GFR 上昇と関連し、禁煙により GFR 低下を是正できる可能性がある結論づけている。

Stengel らの報告³⁾は、NHANES II に参加した 30~74 歳の 9,082 例の米国人を対象に、12~16 年間の観察期間中の末期腎不全、CKD 関連死をアウトカムに解析した。その結果、喫煙は CKD の危険因子であり、1 日 20 本以上の喫煙者は非喫煙者に比べ 2.3 倍も CKD 発症リスクが高かった。1 日 1~20 本の喫煙では 1.2 倍であった。このことは、減煙も CKD リスク軽減には有効であることを示唆している。

Shanker らは、43~84 歳の CKD をともなわない 3,392 例を対象に、5 年間の観察期間中の CKD ステージ G3~5 の発症をアウトカムに解析した。CKD 発症のオッズ比は、過去喫煙者では 1.12 に対し、現在喫煙者では 1.97 であった⁴⁾。

Haroun らは、一般米国人 23,534 人を対象に、1974 年から 20 年間追跡した結果、CKD を発症したのは

143例であった。喫煙は男女ともにCKDの発症と関連することを認めた(ハザード比, 女性2.9[1.7-5.0], 男性2.4 [1.5-4.0])⁵⁾。

以上より, 喫煙はCKDの発症・進展因子および蛋白尿のリスク因子であり, 過去喫煙は現在喫煙に比べ腎機能悪化リスクが減少するため, 禁煙を勧める。

しかしながら, 各種腎疾患の進行と喫煙の関連性については十分な研究がなされていないのが現状である。今後, CKD領域における更なる喫煙研究の進展が期待される。

文献検索

PubMed(キーワード: smoking, cigarette, chronic

kidney disease)で, 1995年1月~2011年7月の期間で検索した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Yamagata K, et al. *Kidney Int* 2007; 71: 159-66.(レベル4)
2. Ishizaka N, et al. *Hypertens Res* 2008; 31: 485-92.(レベル4)
3. Stengel B, et al. *Epidemiology* 2003; 14: 479-87.(レベル4)
4. Shankar A, et al. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 263-71.(レベル4)
5. Haroun MK, et al. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2934-41.(レベル4)

CQ 5 水分摂取量はCKDの進展に影響を及ぼすか？

- CKD ステージ G1, 2 では, 水分負荷は腎機能保持に有効である。
- CKD ステージ G3 以降では, 水分負荷により腎機能が悪化する可能性がある。

背景・目的

腎疾患の発症や進展に水分摂取量が関係しているかどうかについては明らかでないが, 脱水は腎機能を悪化させる。

解説

Clarkらは, カナダのWalkerton Health研究に参加した一般住民(18歳以上)3,371例のコホートを用いて, 水分摂取量と腎機能悪化速度との関連を解析した。この研究では, 尿量を水分摂取量の指標とし, 1日尿量で4群(<1L/日, 1~1.9L/日, 2~2.9L/日, ≥3L/日)に分類し, 2年間のeGFRの低下を解析した。その結果, <1L/日ではeGFRの低下が最も大きく(1.3%), ≥3L/日ではeGFRの低下が最も小さかった(0.5%)¹⁾。また, 通常水分摂取量+1.5L/日の水分負荷のRCT²⁾も報告されているが, 腎機能に悪影響はみられなかった。

Hebertらは, MDRD研究のデータベースを使用し, CKDステージG3以降では, 多量に水分摂取す

ると腎機能を悪化させる危険性があり, また, 尿量が増加すればするほど平均血圧も上昇する傾向にあったと報告している²⁾。

CKDステージG1, G2では, 水分負荷は腎機能保持に有効とされるが, CKDステージG3以降では, 水分負荷が腎機能増悪の危険因子であるとする報告もある。脱水は, CKDのいずれのステージにおいても腎機能を悪化させる危険性があるため, 適切な水分量の維持が重要である。

文献検索

PubMed(キーワード: water intake, salt intake, urine volume, chronic kidney disease, chronic kidney disease)で, 1995年1月~2011年7月の期間で検索した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Clark WF, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2634-41.(レ

ベル 4)

2. Hebert LA, et al. Am J Kidney Dis 2003; 41: 962-71.(レベル 4)

3. Spigt MG, et al. J Am Geriatr Soc 2006; 54: 438-43.(レベル 2)

CQ 6

ワクチン(肺炎球菌・インフルエンザ)接種は CKD に推奨されるか?

推奨グレード B CKD にはインフルエンザワクチン接種を推奨する。65 歳以上の CKD には、肺炎球菌ワクチン接種を推奨する。

背景・目的

CKD では免疫力が低下しているため、健常者に比較して感染による死亡や合併症のリスクが有意に高い。したがって、リスクの高い病原体に対しては、ワクチン接種による予防が推奨される。なお、肺炎球菌、インフルエンザのワクチンは不活化ワクチンであり、CKD 患者においてワクチン自体の副作用が増える可能性は低い。

解説

インフルエンザは、一般人口においても感染による死亡や合併症の原因となる流行性疾患で、定期的なワクチン接種による予防が重要である。特に高齢者の場合は、肺炎を併発して重症化することがあり、インフルエンザワクチンの接種は肺炎の予防につながる。United States Renal Data System (USRDS) の 2007 年の報告では、66 歳以上の CKD へのインフルエンザワクチン接種により、1~3 月の全死亡、入院のリスクがそれぞれ未接種の患者に比べ、34%、13%低下することが示されている^{a)}。

肺炎は、65 歳以上の高齢者の死因の 4 位を占め、肺炎による死亡の 95% は 65 歳以上である。肺炎球菌は高齢者の市中肺炎では最多の起病菌で、30~50% が耐性菌であると報告されている。USRDS の報告では、66 歳以上の CKD では、健常者に比べて肺炎の罹患率が有意に高いことが示されている^{a)}。

Viasus らの入院患者のみを対象にした研究では、CKD において中等症から重症の肺炎には肺炎球菌

ワクチンが有効との結果が出ている¹⁾。

米国 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) は、65 歳以上の高齢者や 2 歳以上 65 歳未満のハイリスクグループ(慢性心疾患、慢性肺疾患、糖尿病)に肺炎球菌ワクチンの接種を推奨している。推奨の強度は低いものの、慢性腎不全とネフローゼ症候群の患者にも接種が推奨されている。

Fuchshuber らの報告²⁾にもあるように、ワクチン接種から 5 年以上経過すると抗体価が低下するため、CDC は初回接種が 65 歳未満で、5 年経過して 65 歳以上となった者には再接種を推奨している。さらに、CKD ではワクチン接種による抗体獲得能と抗体維持能が低下しているため、健常者に比べ早期に免疫を失う可能性がある。

文献検索

PubMed(キーワード: vaccine, vaccination, influenza, pneumococcal pneumonia, chronic kidney disease, chronic kidney disease)で、1995 年 1 月~2011 年 7 月の期間で検索した。

参考にした二次資料

- a. Collins AJ, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2007 annual data report. Am J Kidney Dis 2008; 51: S1-320.

参考文献

1. Viasus D, et al. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 2899-906. (レベル 4)
2. Fuchshuber A, et al. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 468-73. (レベル 4)

CQ 7 高尿酸血症は CKD の発症・進展に影響を及ぼすか？

- 高尿酸血症は CKD の進展に影響を及ぼす可能性がある。

背景・目的

高尿酸血症と腎障害は、原因でもあり結果ともなりうる。すなわち、高尿酸血症は腎障害の原因となり、また、腎機能低下により腎からの尿酸の排泄が低下し高尿酸血症をきたす。最近の報告では、高尿酸血症自体が腎への尿酸沈着を介さずに腎血管障害や間質障害をもたらすとの実験結果が示され、CKD において高尿酸血症がその発症・進展因子となる可能性が示唆されている。

解説

最初に、一般健常者を対象とした解析をあげる。

Iseki らは、日本人 48,177 例のコホート研究において、血清尿酸値は血清 Cr 値の上昇と有意に関連しており、また、特に女性において高尿酸血症(尿酸値 6.0 mg/dL 以上)は末期腎不全の危険因子であることを報告している¹⁾。

また Bellomo らは、900 例の健常な正常血圧献血者の 5 年間の研究から、血清尿酸値は腎機能低下の独立した危険因子であると報告しており、男女ともに血清尿酸値が高いほど、5 年後の eGFR の低下が大きくなることを示している²⁾。

しかし Chonchol らは、Cardiovascular Health 研究の解析において、血清尿酸値と CKD の発症には関連がなかったと結論づけている³⁾。この上記 2 つの報告で乖離した結果がみられた原因については、Cardiovascular Health 研究では 65 歳以上の高齢者を対象にしていることなどが考えられる。その他、Obermayr らのウィーンの一般住民 21,457 例を対象とした検討では、血圧にかかわらず尿酸値が高いほど CKD 発症リスクが増加するとの報告⁴⁾や、わが国の就労男性 1,285 例を対象にした Kawashima らの検

討において、高尿酸血症の CKD 発症に関するハザード比 3.99 [2.59-6.15] が、高血圧によるハザード比 2.00 [1.29-3.11] に比べ有意に高かったとする報告⁵⁾もある。

次に、CKD を対象とした解析をあげる。

Madero らは、MDRD 研究の対象者 838 例のコホート研究の結果を報告している⁴⁾。それによると、血清尿酸値の上昇は、全死亡率や心血管死亡率には関連するが、CKD の進展には無関係であったと結論づけている。

以上のように、最近の疫学研究から、まだ明確な結論は出ていないが、高尿酸血症は腎障害や CKD の発症・進展に密接な関連を有していることが示されている。

文献検索

PubMed(キーワード: hyperuricemia, uric acid, allopurinol, chronic kidney disease, chronic kidney disease)で、1995 年 1 月～2011 年 7 月の期間で検索した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Iseki K, et al. Am J Kidney Dis 2004 ; 44 : 642-50.(レベル 4)
2. Bellomo G, et al. Am J Kidney Dis 2010 ; 56 : 264-72.(レベル 4)
3. Chonchol M, et al. Am J Kidney Dis 2007 ; 50 : 239-47.(レベル 4)
4. Obermayr RP, et al. J Am Soc Nephrol 2008 ; 19 : 2407-13.(レベル 4)
5. Kawashima M, et al. BMC Nephrol 2011 ; 12 : 31-7.(レベル 4)
6. Madero M, et al. Am J Kidney Dis 2009 ; 53 : 796-803.(レベル 4)

CQ 8

CKD の進展を抑制するために、高尿酸血症の治療は推奨されるか？

推奨グレードC1 CKD 進展抑制を目的として、高尿酸血症の治療を考慮してもよい。

背景・目的

CKD における高尿酸血症の役割を明らかにする方法の一つに、高尿酸血症に対する治療介入研究がある。ただし、現時点の治療介入研究からは治療目標値についての明確なエビデンスは確立されていない。

解説

CKD において、高尿酸血症を治療することが腎障害の進展にどのような影響を示すかについて、Siu らが報告をしている¹⁾。Siu らは、血清 Cr 値が 1.35 mg/dL を超えている CKD における RCT 研究において、アロプリノールによる高尿酸血症治療群とコントロール群での 1 年後の血清 Cr 値の上昇を比較すると、アロプリノール群では有意な上昇を示さなかったが、コントロール群では有意な上昇を示し、アロプリノールによる高尿酸血症治療は、CKD の血清 Cr 値の上昇を抑制したと結論づけている。

さらに Goicoechea ら²⁾は、113 例の CKD 患者 (eGFR 60 mL/分/1.73 m²未満) を対象に、アロプリノール投与群、コントロール群に分け 24 カ月観察した。血清尿酸値と CRP はアロプリノール投与群において有意に低下した。アロプリノール群では、年齢、性別、糖尿病、CRP、アルブミン尿、RA 系阻害薬使用の有無に関係なく腎機能低下が抑制され、また心血管イベント発症リスクも 71% 低下した。

また Kanbay らは、正常腎機能の高尿酸血症患者においてアロプリノール治療の効果を前向きに検討し、アロプリノールにより高尿酸血症を治療すると、3 カ月後にはコントロール群に比較してそれぞれ有意な血清 Cr 値の低下、GFR の上昇、血圧の低下がみられたと報告³⁾しており、CKD の管理におい

てアロプリノールによる高尿酸血症の早期治療が重要であることを示唆している。

以上のように、高尿酸血症治療は CKD における腎障害の進展抑制に有効であると考えられる。ただし、アロプリノールの薬理効果はキサンチンオキシダーゼ阻害であり、酸化ストレスを改善させる可能性がある。したがって、アロプリノールを使用した臨床研究では、その臨床効果は必ずしも尿酸降下のみ依存しない可能性があることに注意する必要がある。

高尿酸血症と CKD は相互に密接に関連することが臨床研究・基礎研究から明らかとなっており、さらにパイロット研究などから、CKD における高尿酸血症治療は腎機能保持の観点から必要であるとの報告がみられる。しかし、腎障害時の高尿酸血症治療の必要性をより確実なものとするためには、高尿酸血症の治療が、CKD の腎障害の進展を抑制するかについての大規模な臨床研究による検討が期待される。

また、痛風発作時の疼痛コントロールには、一般的に NSAIDs が使用されるが、CKD には腎機能悪化のリスクがあり、注意が必要であるとされている。CKD を対象にした研究で、プレドニゾロン (30~35 mg/日から開始し、10 日間で漸減) が腎機能悪化のリスクが少なく疼痛コントロールにも有効であったと報告されている⁴⁾。今後、このような CKD の痛風発作時の疼痛コントロールについても更なる臨床研究が望まれる。

コルヒチンは痛風発作の頓挫薬であり、すでに痛風発作を発症している患者に対しては多くの場合無効である。しかし、短期間に頻回に痛風発作を繰り返す患者では、「コルヒチンカバー」と呼ばれるコルヒチンの予防的投与が有効である。しかし、腎障害患者では、クラリスロマイシンとの併用により致死

性の相互作用を起こすとの報告もある⁴⁾。

また2011年、高尿酸血症の新規治療薬フェブキソスタットが製造承認を取得し、同年に発売開始されている。フェブキソスタットは、アロプリノールと同様、キサンチンオキシダーゼを阻害することで尿酸生成を阻害する尿酸生成抑制薬である。ただし、フェブキソスタットはキサンチン(キサンチンオキシダーゼの基質)と類似した分子構造を有するアロプリノールとは異なり、キサンチンオキシダーゼ以外の核酸代謝酵素を阻害しないことが特徴である。中等度までの腎機能低下患者にも通常用量で使用でき、今後、透析患者を含むCKDに対する臨床研究などの結果により、その位置づけを評価できると考えられる。

■ 文献検索

PubMed(キーワード: hyperuricemia, uric acid,

allopurinol, chronic kidney disease, chronic kidney disease)で、1995年1月～2011年7月の期間で検索した。

■ 参考にした二次資料

- a. Groff GD, et al. Systemic steroid therapy for acute gout : a clinical trial and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1990 ; 19 : 329-36.

■ 参考文献

1. Siu YP, et al. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47 : 51-9.(レベル 2)
2. Goicoechea M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1388-93.(レベル 2)
3. Kanbay M, et al. *Int Urol Nephrol* 2007 ; 39 : 1227-33.(レベル 4)
4. Hung IF, et al. *Clin Infect Dis* 2005 ; 41 : 291-300.(レベル 4)