

## 全身性疾患としての慢性腎臓病

酒井 行直 鶴岡 秀一

腎臓内科学分野

## Total Management of CKD

Yukinao Sakai and Shichi Tsuruoka

Department of Nephrology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

**Abstract**

One-eighth of adults are Chronic Kidney Disease (CKD) in Japan. Intensive multifactorial interventions are required to prevent the onset of End Stage Kidney Disease (ESKD) and Cardio Vascular Disease (CVD). In this report, we will describe hypertension, diabetes and hyperuricemia that are the maximal cause of CKD, as well as our findings.

The hypertension treatment target value of the CKD patient is still controversial. However, the prepotency of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAS) inhibitor is denied for the patient without proteinuria. The characteristic of hypertension to be found in the CKD patient is Na-sensitive hypertension and disorder of the circadian rhythm, whereas the improvement of the medication adherence is important, too. We showed that adherence improvement of long-action type Angiotensin II Receptor Blocker (ARB) olmesartan had good influences on renal function. Also, the decrease in albuminuria was found, too. However, we were not able to prove the renal protective effect for patients with CKD Stage 4 or more about the direct renin inhibitor aliskiren.

40% of patients with type II diabetes mellitus are CKD, and incretin related drug and Sodium Glucose Transporter-2 (SGLT-2) inhibitor were released, and the option of treatment expanded. Recently, it has been known that various mediators and nervous systems were involved between gastrointestinal tract and kidney. This is called Gut-Renal Axis. As for the incretin related drug, it is suggested by gastrointestinal tract for body fluid homeostasis maintenance in that through Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) which is a main mediator to work to kidney. It is hoped that the incretin related drug prevents progress of diabetic nephropathy. We examined the effect to inflict for renal function of alogliptin and showed the possibility that alogliptin improved progression of diabetic nephropathy.

Hyperuricemia was associated with a cause and progress of CKD seriously, but available therapies were limited to the patient whom renal function decreased. We performed the change to febuxostat in the CKD patient whom the uric acid level did not decrease in allopurinol enough. As a result, the uric acid level achieved the goal, and the renal function was significantly improved, too.

The kidney links with various kinds of organs to maintain quantitative and qualitative homeostasis of the body fluid and finally manages the regulation. With the decrease of renal function, metabolic derangements such as water, electrolyte, sugar, uric acid, lipids, acid base, bone mineral, iron and erythropoiesis develops. The noumenon of CKD is organ linkage, and the viewpoint for it is important.

(日本医科大学医学会雑誌 2016; 12: 7-14)

**Key words:** chronic kidney disease, hypertension, diabetic nephropathy, hyperuricemia

## はじめに

わが国における慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease : CKD) の患者数は 1,330 万人と推定されており, 成人の 8 人の 1 人が CKD であるといわれている。また, 血液透析患者は 2013 年末の時点で 31 万人を超え増加の一途をたどっている。CKD 患者は世界的にも増加傾向にあり, 日本では Stage 3 の割合が高いのが特徴である<sup>1</sup>。その原疾患は糖尿病性腎症, 慢性糸球体腎炎, 腎硬化症などが多くを占めている。最近の Meta-analysis では eGFR の低下は生命予後に直結することが明らかにされている<sup>2</sup>。CKD 治療の目的は末期腎不全 (ESKD) への進展や心血管疾患 (CVD) の発症の抑制であり, 包括的かつ有効な集学的治療が必須である。一般的には, 生活指導や食事指導を行うとともに, 血圧や血糖の管理, 脂質異常の是正を行い, 貧血や骨・ミネラル代謝異常などへの対策を行う。血清尿酸値もその管理の対象のひとつである。本稿では CKD における最大の原因である高血圧と糖尿病, および高尿酸血症について, 自験を交えながら述べる。

### (1) 診断基準

CKD は①腎障害を示唆する所見 (尿異常, 画像異常, 血液異常, 病理所見など) の存在, 特に 0.15 g/gCr 以上の尿蛋白 (微量アルブミン尿として 30 mg/gCr 以上) の存在, ②GFR 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満, のいずれかまたは両方が 3 カ月以上持続することと定義され, GFR, 尿蛋白のレベルによって CKD ステージ G1~G5, A1~A3 に分類されている。特に, CKD ステージ G3b~G5 が末期腎不全・心血管疾患 (cardiovascular disease : CVD) の危険因子であることは多数の臨床研究で明らかとなっている。また, ほかにも蛋白尿およびアルブミン尿が腎機能低下や末期腎不全・CVD の危険因子であり, その量が増加するごとにリスクが高くなることが示されている。

### (2) 原疾患

慢性腎不全の原疾患として糖尿病性腎症, 腎硬化症, 慢性糸球体腎炎, 痛風腎, 常染色体優性多発性嚢胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney disease : ADPKD) などが多くを占めている。中でも糖尿病性腎症から透析療法に導入される患者数は, 1998 年より 1 位であり, 早期診断にはアルブミン尿の測定は必須である。アルブミン尿 30 mg/gCr 以上が早期腎症の基準とされており, アルブミン尿増加により腎機能予後, 心機能予後が悪化するため, 早期の診断と治療が必要である。

腎硬化症は, 高血圧の持続の結果生じた糸球体の硬化と間質の線維化に基づく病態であり, 長期にわたる高血圧の既往と, 尿所見に乏しい場合に除外的に診断されることが多い。動脈硬化性疾患の増加, 高齢化に伴い, 末期腎不全の原因としてさらなる増加が予想される重要な疾患である。根本的な原因である高血圧を治療することで, 腎機能障害の進行を抑制すると考えられている。

慢性糸球体腎炎の中で, 頻度が最も高いのは IgA 腎症である。IgA 腎症は腎炎徴候を示唆する尿所見 (糸球体性の血尿と尿蛋白) を呈し, その原因となる基礎疾患がなく, 腎生検にて, メサンギウム・係蹄への IgA や C3 の沈着を認める疾患である。臨床的重症度分類 (尿蛋白, eGFR で C-Grade I~III を決定), 組織学的重症度分類 (半月体, 硬化性病変で H-Grade I~IV を決定) にて, 末期腎不全へのリスクの層別化を行う。治療は, RA 系阻害薬, 抗血小板薬, ステロイド薬, 口蓋扁桃摘出術, 免疫抑制薬などを用いる。

ADPKD は, 両側腎臓に多数の嚢胞が加齢とともに進行性に発生・増大し, 腎臓以外の種々の臓器にも障害が生じる日本人で最も頻度の高い遺伝性腎疾患である。60 歳までに約半数が末期腎不全に至る。診断は家族歴, 画像検査 (超音波, CT, MRI) にて行い, 他合併症である脳動脈瘤, 心臓弁膜症の精査が必要である。これまで根本的な治療法は見出されていなかったが, TEMPO study にて tolvaptan の有効性が示さ

れ、両腎容積が750 mL以上であり、かつ、腎臓容積が5%/年以上の速度で増大するADPKD患者においては、その使用が推奨されるに至っている。

### CKDと高血圧

1960年代から高血圧に対する臨床試験が始まった。当初は「拡張期高血圧は治療すべきか」という命題で進められ、ついで高齢者を対象とした研究や治療のゴールや適切な薬剤を探る研究へと進んできた。2010年頃までは各国のガイドラインで厳格な降圧が求められていたが、最近では高齢者にはより緩やかな降圧を求めるようになってきている<sup>3</sup>。一方、蛋白尿を有するCKD患者に対しては多くのガイドラインにおいて目標値は130/80 mmHgのままである。ここで大事なことは蛋白尿を合併しないCKD患者に対しては一般区分と同様の140/90 mmHgに設定されていることである<sup>4</sup>。最近、CKD患者においても厳格な降圧群の死亡率が上昇したとの報告があり<sup>5,6</sup>、今後の検討が望まれている。蛋白尿の重要性については治療薬の選択にも影響があり、蛋白尿を認めないCKD患者に対しJSH2014ではACE阻害薬やARB以外にCCBや利尿剤も可としている。つまり、蛋白尿がない患者におけるACEiやARBの優位性は認められなくなっている。

種々のガイドラインで目標血圧値が緩くなりつつあるなかでも、CKD患者において難治性高血圧は依然として大きな問題である。Kojimaらは難治性高血圧の最も有意な要因はeGFRが低値であることを報告している<sup>7</sup>。高血圧はCKDの発症・進展に影響を及ぼす。10年間でCKDステージG1G2の患者のCKDを発症する危険率は、I度高血圧では1.21~1.67、II度高血圧以上では1.73~2.17と上昇し、正常高値血圧の患者においてもCKDのリスクになることも示されている。難治性高血圧の一般的な原因として白衣高血圧や仮面高血圧、および服薬アドヒアランス不良がある。CKD患者に見られる特徴としては、ナトリウム感受性高血圧とそれによる日内リズムの乱れがある<sup>8</sup>。これは腎機能障害により不足するナトリウム排泄を補うために夜間に圧利尿を行うもので、そのためにいわゆるnon-dipper型やriser型の高血圧を呈する。そのため、夜間に降圧剤を投与するクロノセラピーといわれる治療法の有効性が示されている<sup>9</sup>。

今後、腎機能を改善する可能性を持つ新規の降圧剤がいくつか上市予定である。特にアルドステロンを対象とした薬剤が期待を集めている。アルドステロン合

成阻害薬のosilodrostat (LCI699)<sup>10</sup>やMR阻害薬のfinerenone<sup>11</sup>などである。またspironolactoneも改めて降圧治療において見直されている<sup>12</sup>。一方でRAS系阻害薬の併用が特に糖尿病性腎症において高カリウム血症のリスクを高めるとして一部が禁忌になる中、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) とアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEi) の組み合わせが腎死を予防するために最も効果的であることが報告された<sup>13</sup>。さらに高血圧を伴うCKD患者に対する心血管イベントおよび全死亡のリスク軽減効果においてARBが最も高く、ついでACEiであることも示された<sup>14</sup>。

高齢者の夏場におけるAKIがしばしば診られ、原因としてRAS系阻害薬服用によるnormotensive ischemic kidney failure<sup>15</sup>が指摘されて以来、腎毒性物質として注意喚起されてきたが、最近の知見では改めて対象を選ぶことでその有用性が再確認されたと言えよう。

### 長時間作動型ARBオルメサルタンの服薬 アドヒアランス向上が腎機能に与える影響<sup>16</sup>

CKD患者ではレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAAS) は活性化されている。そして、心血管イベントのリスクを増し、高血圧と密接に関係していることに加えて末期腎不全への移行を加速する。よって、血圧コントロールと基礎疾患の治療が重要であるのは先に述べた。しかしながら、24時間に渡る血圧コントロールは降圧剤の1日1回の投与では一般的に困難であり、複数回の投与を行うことが多い。したがってCKDの多くの患者は、アンジオテンシン受容体遮断抗体 (ARBs) のより安定な有効性を得るために、朝と夜に1日2回薬を投与される。一方では、長期にわたる治療の継続を必要とする高血圧を有するCKD患者において、より少ない数の錠剤と投薬回数は良いアドヒアランスを期待できる。そして、それは治療有効性と治療の継続性を改善する。したがって、単純な処方でも高血圧をコントロールできる薬は理想的と考えられる。

わが国では、1日1回 (QD) と1日2回 (BID) 療法の効果をアドヒアランスの上で比較したものはなかったため、われわれはolmesartanを用いて高血圧を伴うCKD患者において、家庭血圧と診察室血圧、および腎機能への影響に関して、QD (朝) とBID (朝と夕方) 治療の効果の差を調べた。olmesartanを朝、夕にそれぞれ20 mg内服中で、かつ家庭血圧を測定

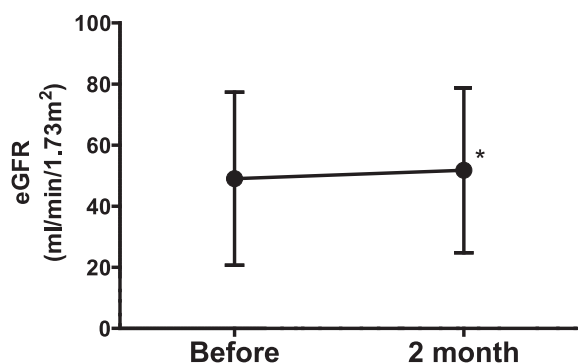


Fig. 1 Changes of eGFR during administration of once daily high-dose olmesartan. Mean  $\pm$  SD. Paired t-test  
Abbreviation: eGFR, estimated glomerular filtration rate. \*P<0.05.

している高血圧を伴う CKD 患者 39 名に対し、40 mg 錠を朝 1 回の内服に変更後 2 カ月間の家庭血圧、診察室血圧、eGFR および尿中微量アルブミン量 (UACR) の変化を観察した。その結果、血圧はともに変化を認めなかったが (家庭血圧  $p=0.999$ , 診察室血圧  $p=0.826$ ), eGFR に有意な上昇を認めた ( $p=0.0424$ , Fig. 1, 文献<sup>16</sup>より転載)。また UACR は減少傾向を認めたものの、有意ではなかった ( $p=0.119$ )。家庭血圧を記録している人においても、さらなるアドヒアランスの向上が腎機能にも良い影響を与えたことが示唆された。

#### 直接的レニン阻害薬アリスキレンの追加が 腎機能に与える影響<sup>17</sup>

アリスキレンは 110 余年にわたるレニン—アンギオテンシン—アルドステロン系 (RAS 系) の研究当初から開発が目指されて来た直接的レニン阻害薬である。これまでの研究から RAS 系は単なる循環調節因子ではなく、高血圧を含むさまざまな病態に関与していることが知られている。そして、薬剤による RAS 系の抑制が心血管イベントの低減や、臓器保護に有効であることが、多くの大規模臨床試験で証明されている。RAS 系の最上流に位置するレニンの酵素活性を阻害することで、その下流の反応を抑制する、という明解な作用機序を持つアリスキレンは、降圧効果に依存しない心臓および腎臓への保護作用の可能性が報告されており、これまでの RAS 系阻害薬とは異なる臓器保護作用が期待されている。今回の研究では、CKD 患者を対象に、アリスキレンの追加による併用投与もしくはアリスキレンの単剤投与によるさらなる降圧効

果を検討することに加え、蛋白尿の推移および腎機能に対する効果を検討した。

高血圧合併 CKD 患者 ( $n=43$ , aged 53.7 years) を対象とした。アリスキレンの初期の投与量は 150 mg とした。効果不十分な場合は 300 mg に増量した。観察期間は 6 カ月とし、月に 1 回、血圧を座位にて測定し、血液生化学検査と尿検査を実施した。eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上の群と 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満の群に分け、比較検討した。

150 mg 群の systolic/diastolic blood pressure (SBP/DBP) は 6 カ月後に 126.8  $\pm$  21.6/69.3  $\pm$  15.1 mmHg (降圧度 -7.4/-8.3 mmHg) に低下する傾向を示した。一方、300 mg 群は 6 カ月後に 133.5  $\pm$  14.0/71.5  $\pm$  11.7 mmHg (降圧度 -21.1/-14.6 mmHg) に有意に低下した。高 eGFR 群 ( $n=27$ , 65.6  $\pm$  27.9 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) と低 eGFR 群 ( $n=16$ , 22.9  $\pm$  4.9 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) の間に有意差はなかった。蛋白尿は投与開始時が 1.4  $\pm$  2.5 g/gCr, 投与 6 カ月後が 1.1  $\pm$  1.7 g/gCr であった。有意差はないが、低下傾向を示した。aliskiren 投与前後 6 カ月のそれぞれの回帰直線の傾きを比較したところ、0.013 から -0.049 に低下した。血清 Cr 値は投与開始時が 1.78  $\pm$  0.82 mg/dL, 投与 6 カ月後に 1.81  $\pm$  1.10 mg/dL と、有意な影響を認めなかった。高 eGFR 群では、血清 Cr 値が 1.28  $\pm$  0.45 mg/dL から 1.27  $\pm$  0.57 mg/dL と減少した。しかし、有意差はないものの、低 eGFR 群では、血清 Cr 値が 2.49  $\pm$  0.64 mg/dL から 2.69  $\pm$  1.11 mg/dL へと上昇傾向を示した。投与前後 6 カ月の回帰直線の傾きは、高 eGFR 群では 0.023 から 0.007 に低下したが、低 eGFR 群では 0.025 から 0.049 と上昇した。

本研究において、直接的レニン阻害薬アリスキレンは、CKD 患者に対して、既存の降圧薬に追加併用もしくは単剤投与することにより、さらなる降圧効果を示し、蛋白尿を減少させ、腎機能の改善作用の可能性を示唆した。アリスキレンは CKD における有用な降圧薬であると考えられる。ただし、CKD Stage G4 以上ではさらなる腎機能低下に対する注意が必要である (Fig. 2, 文献<sup>17</sup>より転載)。

#### CKD と糖尿病

2012 年、2 型糖尿病に対する ADA/EASD の意見表明にてそれまでの EBM 重視のアルゴリズムから大幅な方針転換が提示された。そこには ACCORD 試験の教訓とも取れるような、これまでの厳格血糖管理一辺倒の考え方に猛省を促し、患者の病態や背景に応じ



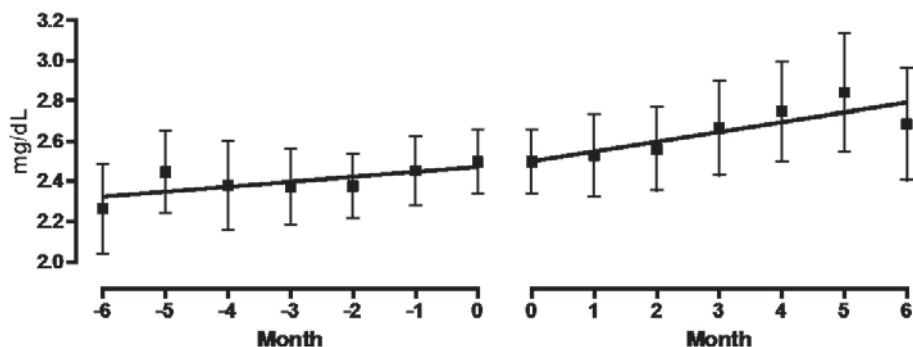


Fig. 2 Comparing the gradient of regression lines of the serum Cr level of low eGFR group. Left is before administration (-6 to 0 month) and right is after administration (0 to 6 month).

Abbreviation: eGFR, estimated glomerular filtration rate.

て、治療を個別化することが重要であるとのメッセージが込められ、薬剤の選択基準もあくまで患者と薬剤の特徴に基づいて個別化すべきであるという論理が優先されていた。それは2015年のClinical Practice Recommendationにも引き継がれ、新規薬剤であるSGLT-2阻害薬までもほかの薬剤と同列で扱われている。2型糖尿病患者に占めるCKDの割合は約4割といわれている。腎障害患者にはmetforminが使用し難い中で、われわれは次に選択すべき薬剤に悩まされていた。本邦で処方率の高かったSU剤も遷延性低血糖など座視できない副作用が多く決して使用しやすくなかった。よってinsulinに頼らざるを得ないことが多かったが、インクレチン関連薬やSGLT-2阻害薬が上市され、選択肢が一気に広がった。

現在までのエビデンスとしては、血糖管理に関しては、早期腎症ではHbA1c (NGSP) 7.0%未満にすることで腎症進展を抑制することが示されているが<sup>18</sup>、顕性腎症以降では、腎症進展に対する厳格な血糖コントロールの効果は明らかではない<sup>19</sup>。治療薬に関しては、腎症発症・進展における治療薬間の優劣は明らかではなく、個々の病態・腎機能に応じた治療薬を選択する必要がある。

肥満も腎機能低下とアルブミン尿の危険因子であり、摂取エネルギー量の制限による体重減少、内臓脂肪組織の減少が腎機能低下の進行を抑制する可能性がある。しかし、CKDステージG4~G5、閉経前女性においては、データが少なく、生命予後との関係は明らかではない。

### DPP-4 阻害薬アログリプチンの糖尿病性腎症の進展に及ぼす影響<sup>20</sup>

近年の糖尿病治療薬の進歩に伴い登場した経口Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors (DPP-4阻害薬)は低血糖を生じにくく、また体重増加も来しにくい特性がある。また、腎保護効果に関する研究も報告されて来っており、腎機能低下を伴う糖尿病治療の新たな選択薬として期待がされている。DPP-4には多種の基質が存在し、その阻害による多面的な効果が期待されている<sup>21</sup>。また最近、Gut-Kidney ConnectionまたはGut-Renal Axisと言う概念が提唱され消化管と腎臓の間には様々なメディエーターや神経系が関与していることが分かってきた<sup>22</sup>。インクレチン関連薬はその中でも主要なメディエーターであるGLP-1を介し、体液恒常性維持のために消化管から腎臓に働くことが示唆されている。糖尿病性腎症の進展には、いわゆるインスリン抵抗性から慢性炎症の惹起などのmetabolic pathwayと、微小血管障害から糸球体高血圧をもたらすhemodynamic pathwayの大きく二つのルートがある<sup>23</sup>。インクレチン関連薬はinsulinなどのそれまでの糖尿病薬と異なり、その両面に作用することが期待される。そこで、今回われわれは2型糖尿病を合併するChronic Kidney Disease (CKD)患者に対し、アログリプチンを投与し、血糖コントロールとともに腎機能への影響を検討した。

36名の糖尿病性腎症の患者(男性:23例,年齢:63.0±13.1歳,罹病期間:16.3±9.1年,HbA1c:7.1±1.2%,1,5-AG:5.0±3.1µg/mL,eGFR:71.0±28.9mL/min/1.73mm<sup>2</sup>,尿中アルブミン排泄量(Urinary

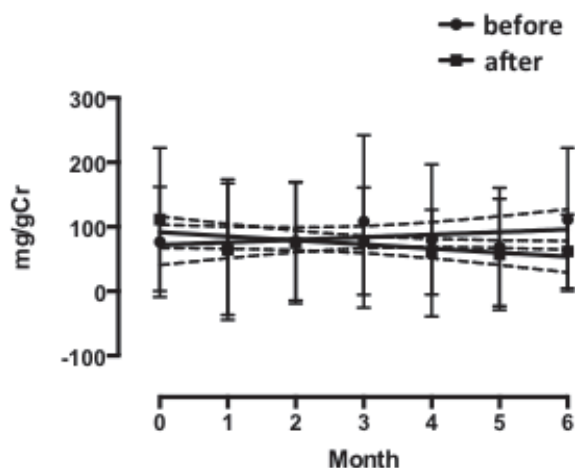


Fig. 3 Comparison of gradient of the regression lines of UACR before administration and after administration

Before:  $Y=3.992 \cdot X+71.93$ , After:  $Y=-6.335 \cdot X+91.68$ ,  $P=0.037$

Abbreviation: UACR, Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio.

Albumin-to-Creatinine Ratio : UACR) :  $111.5 \pm 111.1$  mg/gCr) に対し, alogliptin を 6 カ月間投与し, 投与前 6 カ月間と比較した. その結果, HbA1c にはほとんど変化を認めなかったが, 1,5-AG は有意に増加した ( $p=0.0059$ ). 腎機能の推移については eGFR に有意差は認めなかったが ( $p=0.6439$ ), UACR は減少した ( $p=0.037$ , Fig. 3, 文献<sup>20</sup>より転載). また HbA1c の改善群, 非改善群に分けても違いは認めず, alogliptin の UACR 減少効果は血糖コントロールに依存しないものと考えられた. 一方, eGFR が年間に  $5 \text{ mL/min/1.73 mm}^2$  以上低下するものを急速進行型糖尿病性腎症と定義し, 該当する 15 名についての eGFR の推移を観ると, alogliptin 投与後に eGFR の低下傾向が止み, わずかに上昇に転じていた.

alogliptin は CKD 患者に対し, 安全に投与できることが示唆され, また, 糖尿病性腎症の進行を緩やかにする可能性も示唆された.

### CKD と尿酸

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ため, 治療を考慮する必要がある. 薬剤としては, 尿酸産生過剰型に対しては尿酸産生抑制薬を用い, 尿酸排泄低下型に対しては尿酸排泄促進薬を用いるが, 腎機能障害が進むにつれ, 禁忌薬 (特に尿酸排泄促進薬), 減量が必要な薬剤 (アロプリノールなど)

があるため注意が必要である.

### アロプリノールからフェブキソスタットへの切り替えによる腎機能への影響<sup>24</sup>

高尿酸血症とは血清尿酸値が  $7.0 \text{ mg/dL}$  を超える状態であると定義される. 尿酸の体液中の溶解限界は  $6.4 \text{ mg/dL}$  といわれており, 高尿酸血症が持続することにより, 溶解限界を超えた尿酸が体内に沈着する. その典型的な疾患は痛風関節炎だが, 腎疾患との関連では, 尿路結石や痛風腎が知られている. 痛風腎では腎髓質に結晶が沈着し, 慢性間質性腎炎が引き起こされる. また, 最近では尿酸の沈着を介さない病態として, 高尿酸血症に基づく酸化ストレスが, 高血圧や糖代謝・脂質代謝異常と関連し, 動脈硬化をもたらし, 腎性高血圧や腎機能低下が起きると考えられている. 疫学においても高尿酸血症は腎機能低下の危険因子と考えられており, 男性では血清尿酸値  $7 \text{ mg/dL}$  以上, 女性では  $6 \text{ mg/dL}$  以上で ESKD のリスクが高くなると報告されている<sup>25</sup>.

しかしながら, 腎機能に対する高尿酸血症の治療介入に関する研究は多くは行われていない. その背景には, 従来使用されている薬剤は, 腎機能が低下している患者において使用しづらい状況にあったことが要因と考える. アロプリノールは, キサンチンオキシダーゼを阻害し, 尿酸生成を抑制する薬剤だが, プリン骨格を有し, ほかの核酸代謝酵素にも影響することが知られている. アロプリノールは自らキサンチンオキシダーゼにより代謝され, 活性代謝物オキシプリノールが生成する. オキシプリノールは腎排泄であるため, 腎機能が低下した患者では, 血中濃度が中毒域に達しやすく, 血清尿酸値を十分に低下する用量で治療することが難しかった. また, ベンズプロマロンに代表される尿酸排泄促進薬は, 腎機能が低下した患者では作用が減弱するため推奨されない.

2011 年 5 月にわが国にて発売された新規尿酸降下薬フェブキソスタットは, プリン骨格を持たないため, キサンチンオキシダーゼへの選択性が高く, 新しい阻害機序によりキサンチンオキシダーゼを強力かつ持続的に阻害する. また, 多排泄経路をもつことから, 腎機能が低下した患者においても使いやすく, 腎機能の低下に関わらず強力に血清尿酸値を低下させ, 治療目標値  $6.0 \text{ mg/dL}$  以下までの高い達成率を示すことが臨床試験で示されている<sup>26</sup>. フェブキソスタットは, 重度の腎機能低下患者では投与経験が少ないため慎重投与となっているが, 徐々に使用経験が報告されつつ

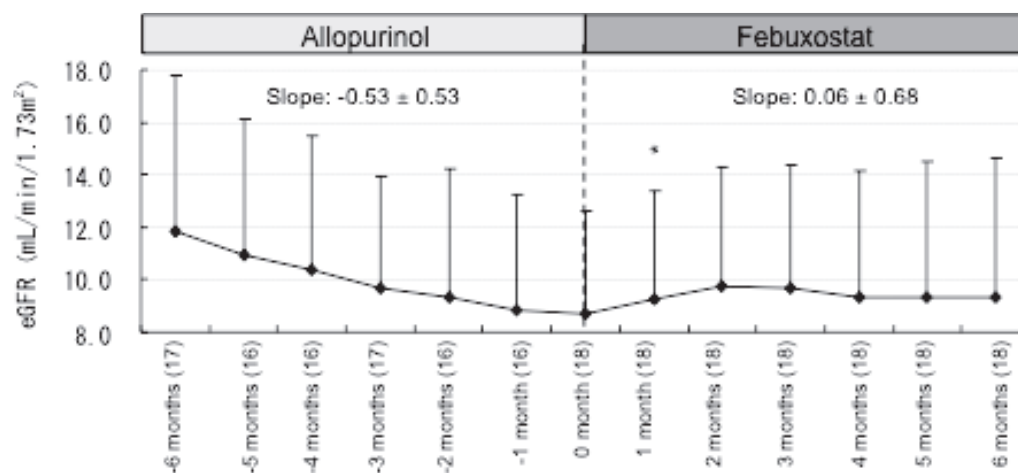


Fig. 4 Change in eGFR (mean  $\pm$  SD) before and after the start of febuxostat treatment in patients with a baseline eGFR  $< 15$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (number in parentheses indicates number of patients).

Abbreviation: eGFR, estimated glomerular filtration rate. \*P  $< 0.05$  vs Month 0 (paired t-test).

ある。このように、新しい尿酸降下薬の登場により、腎機能に対する高尿酸血症の積極的な治療介入の意義について、検討することが可能となりつつある。

そこで、われわれはアロプリノールで十分に尿酸値が低下できない腎機能低下患者に対するフェブキソスタットへの切り替え治療の意義を検討することを目的とし、切り替え前後でのフェブキソスタットによる尿酸低下効果、さらには、フェブキソスタットによる腎機能への影響について評価を行った。

患者は60名（男性：44名，年齢：63.1  $\pm$  16.6歳，eGFR 27.21  $\pm$  19.16 mL/min/1.73 mm<sup>2</sup>，血清尿酸値：8.39  $\pm$  1.43 mg/dL）でフェブキソスタットに切り替え後のeGFRと血清尿酸値を比較した。フェブキソスタットへの切り替え後の平均投与量は15.9  $\pm$  8 mg/日であった。尿酸値は1カ月目より有意に低下し，eGFRの変化については，アロプリノール投与中は低下したが，フェブキソスタットへの切替え後は改善傾向に転じた（Fig. 4，文献<sup>24</sup>より転載）。

アロプリノールからの切り替えによるフェブキソスタットの使用により，血清尿酸値を治療目標値である6.0 mg/dLレベルまで低下させることが可能であり，慢性腎臓病患者の腎機能低下に対しても，一定の抑制効果があることが示唆された。

#### まとめ

成人体重の60%を占める体液の質的，量的恒常性を維持するために腎臓は種々の臓器と関連し，最終的

にその調節を司っている。腎機能の低下に伴い，水・電解質，糖，尿酸，脂質，酸塩基，骨ミネラル，鉄・赤血球などの代謝障害が出現する。「腎臓病」には様々な原因や原疾患があり，そのすべてが上に列挙したような代謝障害を同様に生じるわけではないが，共通する点も多い。そして，その病態を理解，把握し，対策を立てるためにCKDの概念が生まれた。本稿ではその中でも代表的な高血圧，糖尿病，高尿酸血症についてこれまでの研究内容を紹介する形で述べてきた。CKDはGFRの低下と蛋白尿という単純なサロゲートマーカーで表すが，本態には臓器連関があり，その表現形としての臓器障害のもとには細胞間相互作用や分子間相互作用があり，それらを時間軸でもとらえていく必要がある。今後のさらなる研究が期待される領域である。

#### 文献

1. Wouters OJ, O'Donoghue DJ, Ritchie J, Kanavos PG, Narva AS: Early chronic kidney disease: diagnosis, management and models of care. *Nature reviews Nephrology* 2015; 11: 491-502.
2. Coresh J, Turin TC, Matsushita K, et al.: Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *Jama* 2014; 311: 2518-2531.
3. Benetos A, Labat C, Rossignol P, et al.: Treatment With Multiple Blood Pressure Medications, Achieved Blood Pressure, and Mortality in Older Nursing Home Residents: The PARTAGE Study. *JAMA internal medicine* 2015; 175: 989-995.
4. Townsend RR, Taler SJ: Management of hypertension in chronic kidney disease. *Nature*

- reviews Nephrology 2015; 11: 555–563.
5. Kovesdy CP, Lu JL, Molnar MZ, et al.: Observational modeling of strict vs conventional blood pressure control in patients with chronic kidney disease. *JAMA internal medicine* 2014; 174: 1442–1449.
  6. Weiss JW, Peters D, Yang X, et al.: Systolic BP and Mortality in Older Adults with CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2015; 10: 1553–1559.
  7. Kojima M, Dohi Y, Ohashi M, Sato K, Kimura G: Crucial role of kidney function in resistance to antihypertensive therapy in patients with diabetes mellitus. *Journal of hypertension* 2010; 28: 2323–2328.
  8. Iimuro S, Imai E, Watanabe T, et al.: Clinical correlates of ambulatory BP monitoring among patients with CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2013; 8: 721–730.
  9. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR: Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2011; 22: 2313–2321.
  10. Amar L, Azizi M, Menard J, Peyrard S, Watson C, Plouin PF: Aldosterone synthase inhibition with LCI699: a proof-of-concept study in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 2010; 56: 831–838.
  11. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al.: Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2015; 314: 884–894.
  12. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al.: Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet (London, England)* 2015.
  13. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al.: Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet (London, England)* 2015; 385: 2047–2056.
  14. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, et al.: Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney international* 2015; 88: 622–632.
  15. Abuelo JG: Normotensive ischemic acute renal failure. *The New England journal of medicine* 2007; 357: 797–805.
  16. Sakai Y, Suzuki A, Mugishima K, et al.: Comparison of once daily versus twice daily olmesartan in patients with chronic kidney disease. *IJNRD* 2013; 6: 223–227.
  17. Sakai Y, Otsuka T, Ohno D, Murasawa T, Sato N, Mizuno K: Efficacy of Aliskiren in Japanese Chronic Kidney Disease Patients with Hypertension. *Ren Fail* 2012; 34: 442–447.
  18. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al.: Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ (Clinical research ed)* 2011; 343: d6898.
  19. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2008; 358: 2560–2572.
  20. Sakai Y, Suzuki A, Mugishima K, et al.: Effects of alogliptin in chronic kidney disease patients with type 2 diabetes. *Intern Med* 2014; 53: 195–203.
  21. Tanaka T, Higashijima Y, Wada T, Nangaku M: The potential for renoprotection with incretin-based drugs. *Kidney international* 2014; 86: 701–711.
  22. Muskiet MH, Smits MM, Morsink LM, Diamant M: The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? *Nature reviews Nephrology* 2014; 10: 88–103.
  23. Fernandez-Fernandez B, Ortiz A, Gomez-Guerrero C, Egido J: Therapeutic approaches to diabetic nephropathy—beyond the RAS. *Nature reviews Nephrology* 2014; 10: 325–346.
  24. Sakai Y, Otsuka T, Ohno D, Murasawa T, Sato N, Tsuruoka S: Febuxostat for treating allopurinol-resistant hyperuricemia in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail* 2014; 36: 225–231.
  25. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S: Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 2004; 44: 642–650.
  26. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al.: The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis research & therapy* 2010; 12: R63.

(受付 : 2015 年 11 月 24 日)

(受理 : 2015 年 12 月 25 日)