

特集 CKDと脳心血管疾患との密接な関連を読み解く

CKDは心血管病 -なぜアルブミン尿か?-

伊藤貞嘉

東北大学大学院 医学系研究科 内科病態学講座 腎・高血圧・内分泌学分野 教授

慢性腎臓病 (chronic kidney disease ; CKD) は、糸球体濾過量 (glomerular filtration rate ; GFR) < 60 mL/分/1.73 m², またはアルブミン尿などの腎損傷の所見が3ヵ月以上続く状態と定義されている。CKD患者は末期腎不全のみならず、心血管疾患 (cardiovascular disease ; CVD) の高リスク患者である。とくに、アルブミン尿は10 mg/日程度のごく微量の段階からCVDのリスクとなっている。その基盤には、腎臓と脳と心臓など生命維持に重要な臓器に共通する特殊な循環系であるstrain vesselがある。strain vesselは低血圧に対応する血管系であり、低血圧が生命の危機となる自然界では必要なものであった。しかし、現代は高血圧や肥満の時代となり、この構造は生命を危うくするものとなってしまった。

はじめに

アルブミン尿と腎機能の低下はともに独立した心血管疾患 (cardiovascular disease ; CVD) の危険因子であり、尿アルブミン排泄量や腎機能低下の程度が強くなるにつれてリスクが上昇する。このような腎臓と心臓の密接な関連は、心腎連関と呼ばれて注目されている。腎機能障害とアルブミン尿の心血管リスクとしての重要性は、心不全・心筋梗塞患者や一般住民に至るまで、さまざまな集団で確認されている (図1)¹⁾。とくに注目されているのは、アルブミン尿が糸球体濾過量 (GFR) の低下とは無関係にCVD関連死の危険を増加させており、正常アルブミン尿の範疇である10 mg/gクレアチニン程度からすでに有意なリスクとなっていることである。

以上のような背景を受けて、2002年に米国腎臓財団 (National Kidney Foundation ; NKF) から慢性腎臓病

(chronic kidney disease ; CKD) の概念が提唱された²⁾。CKDはGFR < 60 mL/分/1.73 m², または、アルブミン尿などの腎損傷の所見が3ヵ月以上続く状態と定義されている。CKDの概念は、腎障害患者を早期に発見し、適切な介入によりCVDや末期腎不全の発症を抑制しようとするものである。また、このような新しい概念の出現により、腎機能低下や尿異常の意義や病態生理に関する基礎的・臨床的研究が推進された。

本章では、アルブミン尿の発症機序ならびにアルブミン尿とCVDを関連づける機序を考察する。

アルブミン尿の発症機序

私たちの1日のGFRは150 Lであり、そのなかに含まれているアルブミン量は6 kgにも及ぶが、尿中にはほとんど出てこない。このうち、たった10 mgが尿中

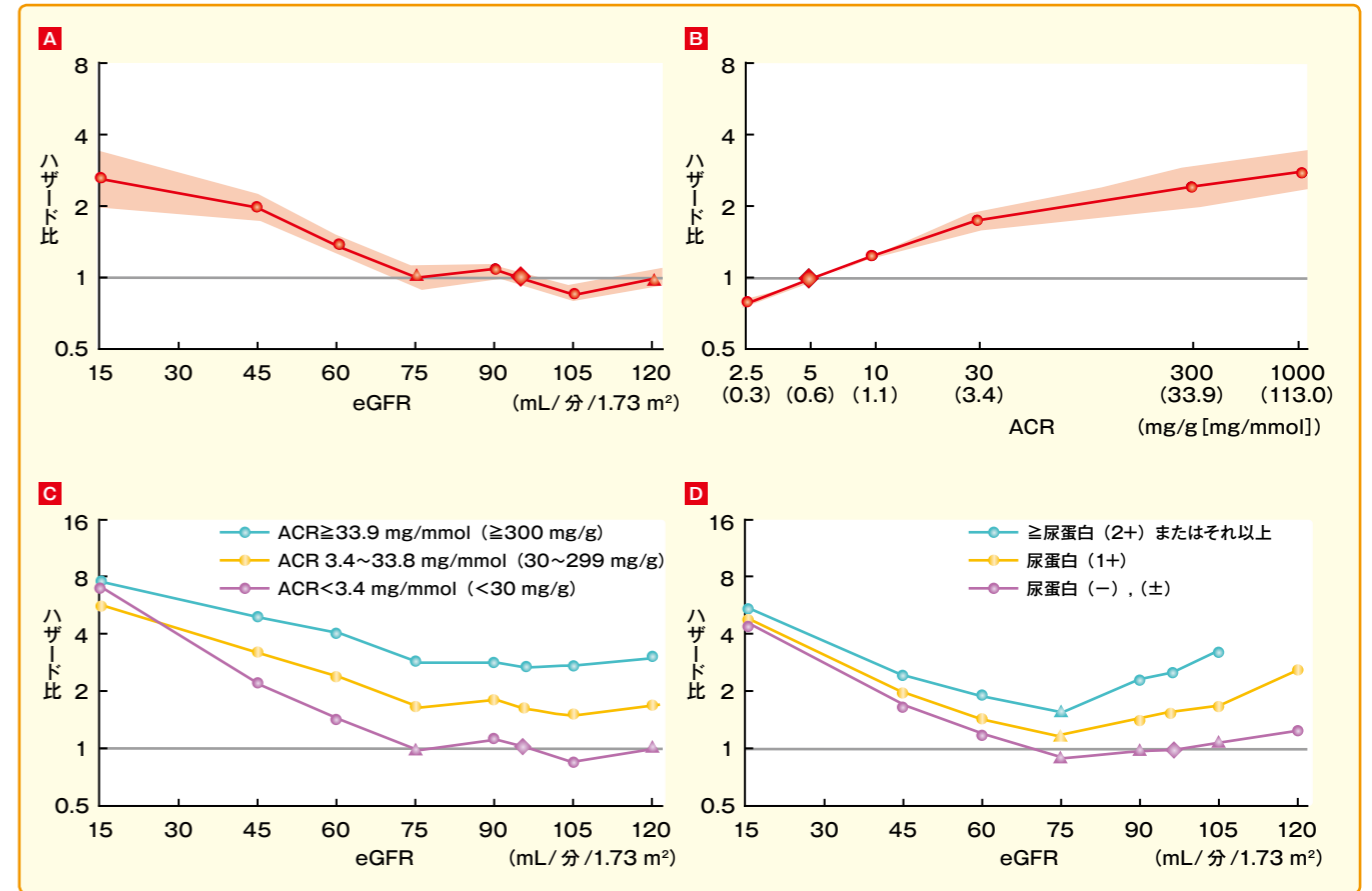


図1 推定GFR (eGFR) とアルブミン尿が心血管死に及ぼす影響 (文献¹⁾より引用改変)
ACR: 尿アルブミン/クレアチニン比
A: 心血管死とeGFR / B: 心血管死とACR / C: 心血管死とACR studies / D: 心血管死と試験紙法

に漏出するだけでCVDの危険性が高くなるのである。尿アルブミンがいかに重要なメッセージを伝えているかが理解できる。

動物実験で得られた糸球体の限外濾過係数から計算すると、正常でも1日あたり2~3gのアルブミンが尿中に漏出すると考えられているが、そのすべては近位尿細管により再吸収されて処理されていると考えられている。最近、正常な場合にも糸球体からより多量のアルブミンが濾過され、尿細管の再吸収によって尿中にアルブミンが出現しなくなるという研究結果が報告されたが、それについては懐疑的な意見もある³⁾。

尿中にアルブミンが出現するのは、尿細管の再吸収能力を超えた量のアルブミンの漏出、近位尿細管の傷害による処理能力の低下、またはその両者のいずれかである。このなかでアルブミン尿の出現に最も大きな役割を果た

すのは、糸球体における蛋白の透過性の亢進であると考えられる。実際、アルブミン尿を呈するマウスの腎組織について免疫染色法でアルブミンを染色すると、ネフロンごとにその染色の程度は大きく異なり、染色されている尿細管を上流にたどると、傷害された糸球体にたどり着くことが示されている (図2)⁴⁾。

アルブミン濾過のバリアーとしては、内皮細胞、基底膜、上皮細胞がある (図3)。従来、主なバリアーは基底膜と上皮細胞であると考えられていたが、現在では内皮細胞の重要性も示唆されている⁵⁾。糸球体内皮細胞は有窓性内皮細胞であり、アルブミン程度の大きさの物質は容易に通過すると考えられている。しかし、内皮細胞の表面はglycocalyxに覆われており、最近これがバリアーとして作用すると提唱されるようになった⁶⁾。そして、内皮機能の異常がアルブミン尿の出現に関連すると