

Title	慢性腎臓病の病態に基づいた個別化治療の実践と今後の展開
Author(s)	古波蔵, 健太郎
Citation	琉球医学会誌 = Ryukyu Medical Journal, 36(1-2): 1-7
Issue Date	2017-12
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12001/23670
Rights	琉球医学会

慢性腎臓病の病態に基づいた個別化治療の実践と今後の展開

古波蔵 健太郎

琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部

(2016年5月10日受付, 2016年5月24日受理)

Optimized therapy for chronic kidney disease based on individual pathogenesis and future directions

Kentaro Kohagura MD, PhD

Dialysis Unit, University Hospital of the Ryukyus

ABSTRACT

Optimized therapy for chronic kidney disease based on individual pathogenesis and future directions

Chronic kidney disease (CKD) is a major public health issue worldwide. Secondary changes in glomerular hemodynamics accelerate the progression of CKD. Afferent arterioles have a pivotal role in the regulation of glomerular hemodynamics. We conducted some experimental studies to examine the mechanisms underlying the regulation of afferent arteriolar tone using a microperfusion technique. Furthermore, we tried to evaluate changes in glomerular hemodynamics by observing morphological changes in afferent arterioles and glomeruli using specimen of renal biopsy. We achieved great success in the treatment of CKD by applying such morphological evaluation for the optimization of personal treatment strategies. Furthermore, we published some clinical and experimental papers regarding renal arteriopathy, which focused on the pathogenesis of cardiorenal connection as well as the progression of CKD. In the near future, we plan to establish a framework for an optimized therapy of CKD based on individual pathogenesis and regional medical network system in Okinawa, Japan. *Ryukyu Med. J., 36 (1, 2) 1~8, 2017*

Key words: chronic kidney disease, glomerular hemodynamics, optimized therapy

はじめに

末期腎不全に至り透析療法を受けておられる患者は全国で32万人に達している。沖縄県には4000人以上の透析患者がおり人口比あたりの透析患者数は多い。末期腎不全のハイリスク患者である慢性腎臓病の患者は全国で1000万人近くいると推定されており腎障害の進展予防が重要な課題である。腎障害の進展予防を考える上で腎障害の元々の原因になった原疾患に対す

るアプローチと共に腎障害の進展過程でしばしば合併してくる糸球体血行動態異常に対するアプローチが重要である。私はこれまで糸球体血行動態の調節に最も重要な役割を果たしている輸入細動脈の血管抵抗調節機序に関する基礎研究を行ってきた。一方で臨床では全国一患者数が多い腎センターで臨床研修を行う経験に恵まれた。そしてこの基礎と臨床での経験を融合させるかたちで、糸球体血行動態異常という機能的異常を腎生検所見より推察し個別化治療に反映させる取り組みを進めてきた。主要な腎疾患の治療成績を我々の

Corresponding Author: 古波蔵 健太郎. 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部, 沖縄県中頭郡西原町字上原207番地. Tel : 098-895-1341. E-mail : kohagura@med-u-ryukyu.ac.jp

クリニカルインディケータという視点でまとめてみると非常に優れた治療成績が得られていたことが確認でき個々の病態に基づいた治療の実践の重要性をあらためて認識することができた。本稿ではこれまでの研究のながれを振り返るとともに慢性腎臓病患者の予後改善を目指した包括的な取り組みについて今後の方向性を述べたい。

輸入細動脈の血管調節機序に関する研究

腎臓には様々な働きがあるが、その中で最も重要なものが体液の恒常性を保つことである。すなわち体内の老廃物を排泄するのみならず生体に必要な物質を再吸収し、不必要な物質を排泄している。この最も重要な働きを担保するためには尿細管各部位が正確に各種ホルモンに反応するとともに適切な組成で十分な尿が安定して上流から流れてくることが不可欠であり24時間絶え間なく糸球体濾過量を一定に保つ必要がある。このため生体では糸球体血行動態の自己調節機序が存在し糸球体血圧を一定に保っている。この自己調節機序の中で中心的な役割を担っているのが筋原反応と尿細管糸球体フィードバックであり輸入細動脈の血管抵抗をきめ細かく調整している。私はこの分野の世界的な権威である東北大学伊藤貞嘉教授の教室で単離糸球体微小灌流法という方法(図1)を用いて輸入細動脈の血管抵抗調節機序について検討してきた。アンジオテンシンII(AngII)は輸入細動脈の血管を収縮させる生体内の最も重要なホルモンの一つであるが、その収縮作用が一酸化窒素(NO)とepoxyeicosaenoic acid(EET)といった血管内皮より産生された内因性因子によって調節されていることを明らかにした¹⁾。すなわちNO阻害薬であるL-NAMEとEET阻害薬であるミコナゾールを投与するとベースの血管径の減少

がみられ、AngIIは容量依存性に輸入細動脈を収縮させたが、この収縮はL-NAMEとミコナゾールの投与によりそれぞれ増強された。さらにAngII 2型受容体(AT2R)拮抗薬存在下ではミコナゾールによる増強は消失したがL-NAMEの増強は影響を受けなかった。以上の結果からNOとEETがAngIIによる輸入細動脈の収縮作用を減弱させていること、またAT2RがEETによる調節に関与している事が示唆された。さらにEETとともにアラキドン酸のP450代謝産物である20-HETEがAngIIの血管収縮作用の一部に関与していることを明らかにした²⁾。

その後、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の最後のコンポーネントであるアルドステロンの輸入細動脈収縮作用を検討した。高血圧や腎臓病のモデル動物でアルドステロンが高血圧や糸球体傷害をもたらすことが知られているがその機序は十分明らかになっていなかった。著者らはアルドステロンが糸球体高血圧や腎血管抵抗の上昇を介してこれらの病態に関与しているという仮説をたてアルドステロンの輸入細動脈および輸出細動脈の収縮作用をウサギの単離糸球体微小灌流法を用いて直接検討した³⁾。アルドステロンは容量依存性に輸出入細動脈を収縮させたがミネラルコルチコイドレセプター阻害薬では抑制されなかった(図2)。また、アルブミンに結合したアルドステロンの投与でも同様な収縮作用が再現された。アルドステロンの収縮作用はホスホリパーゼC(PLC)の阻害薬で抑制された。さらにL型Caチャンネル拮抗薬は輸入細動脈のみをT型Caチャンネル拮抗薬は輸出細動脈の収縮を抑制した。以上の結果からアルドステロンは非ゲノム作用を介してPLCの活性化を介してL型またはT型CaチャンネルからのCa流入をもたらし輸出入細動脈を収縮させると考えられた。さらにこのアルドステロンによる収縮はNOによる調節を受けていることを明らかにした⁴⁾。これらの研究

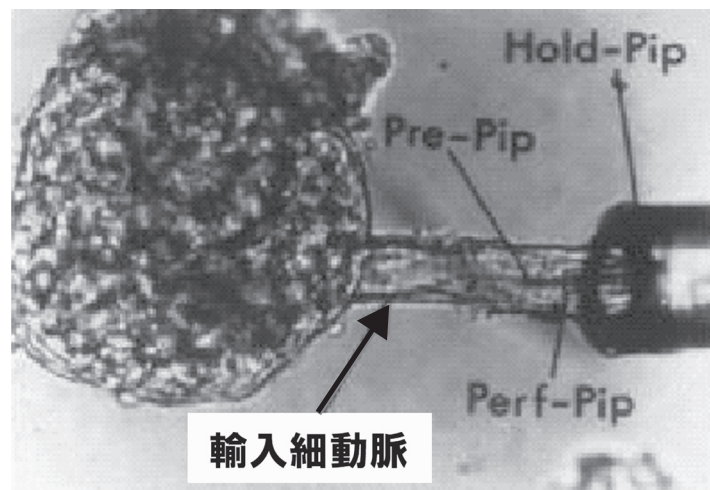
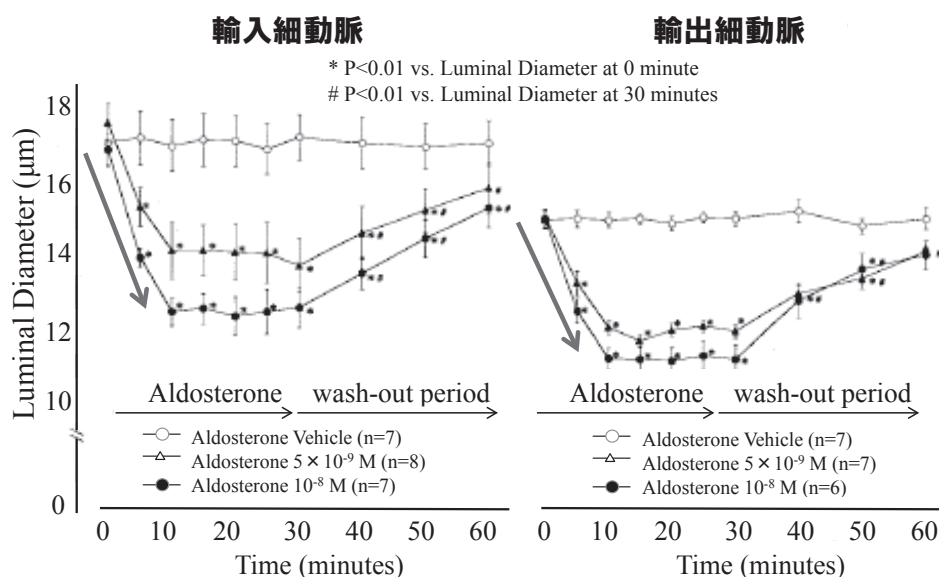


図1 単離輸入細動脈微小灌流法



Arima S, Kohagura K et al, J Am Soc Nephrol 14: 2255-2263, 2003より引用改変

図2 アルドステロンは輸出入細動脈収縮作用

はアルドステロンに非ゲノム作用が存在する可能性を示した点と Ang II と同様に糸球体血行動態異常を惹起することにより腎障害の進展に関与する可能性を世界で初めて示した点を高く評価していただき数多く引用されている。

腎病理所見から病態生理を読み解く

仙台での国内留学中、最後の1年は仙台社会保険病院腎センターで最先端の腎疾患診療に触れる機会を得ることができた。同病院の田熊淑男先生（現 JCHO 仙台病院 院長）は世界で初めてアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬が糖尿病性腎症の蛋白尿に有効であることを明らかにし NEJM 誌に発表した⁵⁾。この研究は現在、世界で最も確立された慢性腎臓病の治療であるレニン・アンジオテンシン（RA）系阻害薬の有効性を示したパイオニア的な仕事である。また同病院の堀田医師（現 堀田修腎クリニック院長）は IgA 腎症に対する扁桃パルス療法を開発し⁶⁾ 国内の IgA 腎症の治療に革命をもたらした。このような輝かしい実績が、目の前の患者の病態に真摯に向き合い腎予後改善のために何をすべきか直向きに取り組んで来た結果であることを肌で感じる事ができたことはとても貴重な経験であった。特に腎生検組織の形態変化から腎臓の生理学的な変化や病態を深く読み解く視点に驚かされた。その研修のなかで直前まで毎日、糸球体に灌流液を流して圧をかけて膨らませていた実験の経験から直感的に糸球体サイズが大きいことは糸球体

高血圧を反映した形態変化だと思っていた。実際、その視点で糸球体内圧を下げる RA 系阻害薬を用いると免疫学的機序が主要な異常だとされている糸球体疾患においても予想通り尿蛋白の大幅な改善がみられ臨床的にも有用な視点だと考えられた。その数年後、腎臓領域の最も権威ある雑誌にこの考えを裏付ける詳細な検討を行った臨床研究の論文が掲載される⁷⁾ に至りよりその妥当性を確信することができた。

慢性腎臓病における腎内細動脈症の重要性

帰沖後は仙台での輸入細動脈の血管抵抗調節機序に関する基礎研究の知見を腎病理に取り込んで血行動態異常の視点からみた細動脈病変や糸球体サイズと臨床像との関連に関する臨床研究及び基礎研究を行ってきた（図3）。腎病理において細動脈病変に着目した研究は非常に少ない。我々は腎生検標本を用いて腎内細動脈病変に関連する因子の検討を行った。従来より知られている年齢や高血圧などの危険因子とともに尿酸が重要な因子であることを明らかにし報告した。この報告は無症候性高尿酸血症の腎障害モデルですでに報告されていたことがヒトにおいても同様であることを明らかにした報告として注目を集めている⁸⁾。さらに前述のとおり輸入細動脈は糸球体血圧の自己調節機序で最も重要な場所であるが、細動脈の硝子化病変を有する患者群においては収縮期血圧と尿蛋白との間に正の関係があるのに対して硝子化病変を認めない患者群では両者の間に何ら関連を認めないことを報告した。

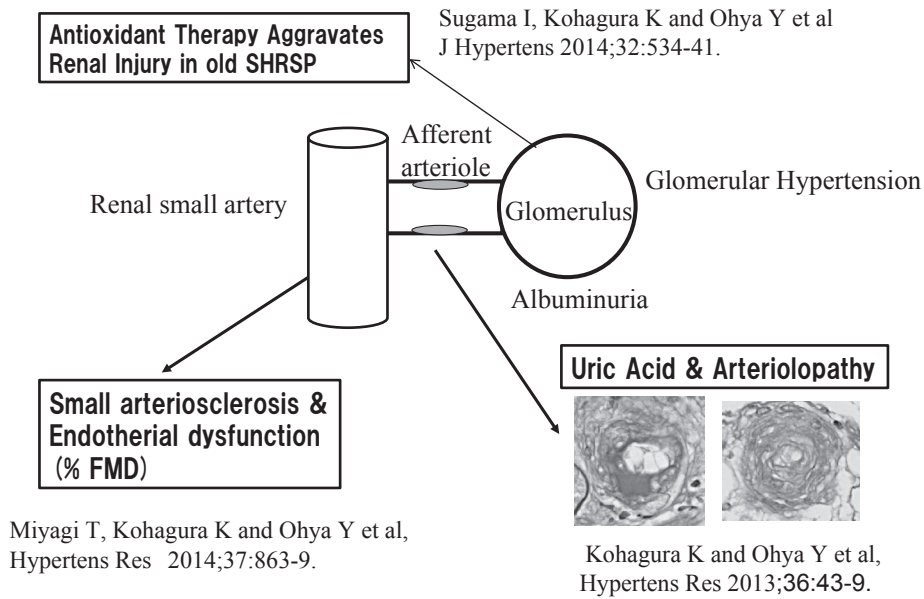
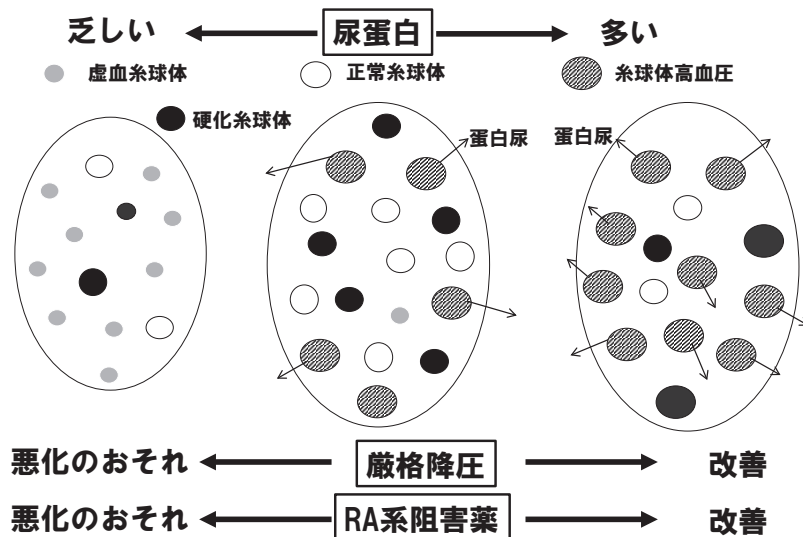


図3 進行性腎障害、心血管病における腎内小細動脈硬化の意義



古波 健太郎ら、日本内科学会雑誌2016;6

図4 糸球体血行動態異常の多様性に基づいた個別化治療

血圧レベルと腎障害の起こりやすさは病態によって異なることが知られている。我々の見出した知見は、硝子化病変により自己調節機序が破たんした輸入細動脈が存在するような症例ではわずかな血圧の上昇により糸球体高血圧を招いて容易に糸球体障害を惹起することを示唆している。糖尿病ではしばしば輸入細動脈の硝子化病変を認めることが知られているが、糖尿病患者では収縮期血圧 130mmHg あたりの血圧レベルからアルブミン尿が直線的に増えることが示され、非糖尿病患者と比べて血圧による腎障害が生じやすいことが疫学研究のデータでも示されている⁹⁾。さらに前述の細動脈病変に関連していた尿酸についても、尿酸高

値合併例では収縮期血圧と尿蛋白との間に正の相関を認めるのに対して、非合併例では何ら関連がみられないことを学会で報告した。また、動物実験で進行した腎不全も出るにおいて抗酸化治療がむしろ尿蛋白を悪化させること、その機序に酸化ストレスの解除に伴う自己調節機序の破綻に関連した糸球体高血圧の関与が示唆されることを報告した¹⁰⁾。このような血圧による腎障害の起こりやすさに関連する危険因子の評価や腎生検例では病理学的に細動脈病変と糸球体サイズを症例ごとに評価することにより腎保護のための至適な降圧目標や最適な降圧薬の選択することが可能になる。このような降圧治療の個別化(図4)¹¹⁾により腎専門

外来の紹介された患者の多くで大幅な尿蛋白の減少がみられ腎機能の安定化につながっている。また、免疫学的機序が主だと考えられている膜性腎症においても同様な降圧治療の個別化により一般的な免疫抑制薬の併用率の約 1/3 の使用頻度でありながら非常に高い寛解率を達成できていることを学会で報告し注目を集めた。

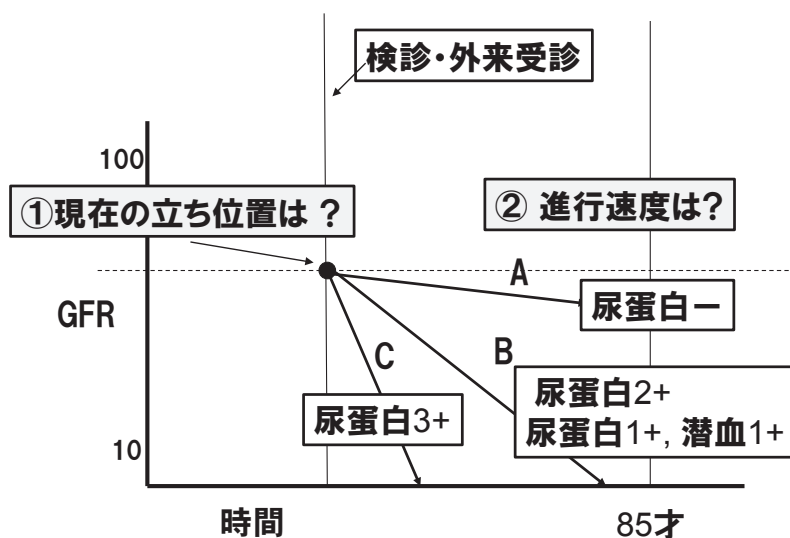
心腎連関における腎内細動脈症の重要性

アルブミン尿や腎機能低下は末期腎不全のみならず心血管病の危険因子であることが幅広く知られるようになってきた。このような腎臓と心血管病との関連は、広義に心腎連関と呼ばれている。この心腎連関の機序に関して、私の恩師の東北大学の伊藤貞義教授はアルブミン尿が輸入細動脈の動脈硬化病変を反映していて同様な血管分岐の特徴を有する冠動脈や脳の穿通枝動脈といった strain vessel にも同様に動脈硬化の進行がみられるために心血管病のリスクが高くなるという「strain vessel theory」を提唱している¹²⁾。また慢性腎臓病と心血管病の危険因子は共通するものが多く、それらの危険因子の集積が血管内皮機能低下を招いて心血管病につながると考えられている。我々は腎生検標本を用いて腎内小細動脈硬化と比較的太いレベルの血管内皮機能低下との間に相互関連があることを明らかにした¹³⁾。さらに心血管病の非古典的危険因子のひとつとして考えられている炎症のマーカーの上昇と内皮機能の低下が同時に存在している症例では腎内小動脈硬化がより高度あることを明らかにした。慢性腎臓病における炎症の重要性に関しては、慢性炎症をき

たす代表的な病態である関節リウマチの患者で炎症の持続とCKDの両者合併例ではより心血管病発症のリスクが高いことを国際学会で発表し現在論文に投稿中である。

エビデンスの“知産地消”を目指した仕組み作り

血液浄化部の私の前任である井関邦敏先生は、臨床疫学とりわけ透析の領域では世界的なパイオニアとして活躍され、数多くの知見を世界に発信してこられた。世界の診療に大きな影響を与えた数多くのエビデンスが沖縄発であるという点は我々、沖縄で診療に携わる医師としてエビデンスを現場に活かす際に大きなアドバンテージになる。我々はこの蓄積された沖縄発のエビデンスのいわば“知産地消”を目指して、現場にどのような形で還元できるかに焦点を当てていきたいと考えている。井関先生の数多くの業績の中で尿蛋白が末期腎不全の危険因子であることを世界に先駆けて示した報告¹⁴⁾があるが、その後の多くの研究で尿蛋白の減少が腎予後改善の最も信頼できるサロゲートマーカーであることが示されている¹⁵⁾。この知見を現場で活かすために我々は個々の症例で、現段階の腎機能とともにその後の腎機能低下速度を尿蛋白の程度でおおよそ評価し“見える化”するツール¹⁶⁾(図5)を考案し県内外の講演会でこのツールの活用法を紹介してきた。そして実際の診療の場において患者の年齢という時間軸を考慮して末期腎不全のリスクを個別に評価し治療の最適化を行ってきた。さらに尿蛋白が多い症例では前述のストラテジーに基づいた降圧治療の実践により治療効果の最大化を図ってきた。実際、近隣



古波蔵健太郎ら、沖縄県医師会報 48, 2012より引用改変

図5 CKD ビジュアルシンキング2ステップメソッド

の施設から紹介されたネフローゼレベルの蛋白尿を有する患者（末期腎不全のリスクが高い）の薬物調整を行い当初の 1/10 ~ 1/20 まで尿蛋白を大幅に減らすことができた症例を数多く経験している。このような連携の経験は、末期腎不全を減らす上で地域レベルの仕組み作りがいかに重要であるかを物語っている。しかしながら、末期腎不全に至った患者を分析してみると未治療のままであった患者や専門医による診療をうけておらず十分な対策が講じられていなかった患者などの割合が高いことが分かった。末期腎不全のハイリスク患者が包括的な医療システム上の問題などもあり十分な専門的治療を受けていないといういわば“ミスマッチ”が生じているのが現状である。このような社会的な面も含めた広義の病態を考慮しなければ透析導入を減らすことは困難である。沖縄県の国保連合会は各地域に慢性腎臓病の各ステージの患者がどの程度いるのか特定健診のデータから把握できている。つまり専門的な治療介入により腎予後の改善が見込まれるハイリスクグループのリストを持っていることになる。このハイリスクグループと専門的な治療介入の適切なマッチングと PDCA サイクルの考え方に基づいた治療効果の最適化、最大化が実践できれば末期腎不全患者の大幅な策点につながると期待される。現在、南城市において新規透析導入予防プロジェクトを立ち上げて専門的なアプローチにより確実に腎予後の改善が見込める患者に対する包括的な治療を提供しクウォリティ管理を行う仕組み作りを進めているところである（図 6）。

おわりに

私は腎臓の機能維持に最も重要な役割を果たしている輸入細動脈の研究から進行性腎障害の機序としての糸球体血行動態異常をターゲットとした腎疾患の治療の重要性について研究を進めてきた。慢性腎臓病の原因を問わず共通する腎障害進展機序へのアプローチから個々の患者の病態に応じた治療の治療効果を最大化、最適化する治療戦略のブラッシュアップと共に地域に根ざした仕組み作りを通して末期腎不全の患者を減らせるように今後も研究を続けていきたいと考えている。

謝 辞

東北大学への国内留学を取り図っていただいた琉球大学名誉教授柘山幸志郎先生、東北大学名誉教授 故阿部圭志先生のお二人のおかげで今につながる研究のスタートを切ることができた。また、仙台社会保険病院での臨床研修を許可して下さった琉球大学名誉教授 瀧下修一先生のおかげで腎疾患の充実した臨床研究を行うことができた。仙台では伊藤貞義教授、現近畿大学教授の有馬秀二先生には研究の基本やプレゼンテーションの技法を厳しくも暖かくご指導いただいた。また佐藤博教授には 3 年間マンツーマンで腎病理の読み方をご指導いただいた。さらに現 JCHO 仙台病院院長の田熊義男先生には腎疾患診療の本質に迫る病態の捉え方や治療の考え方、病理所見の読み方を堀田

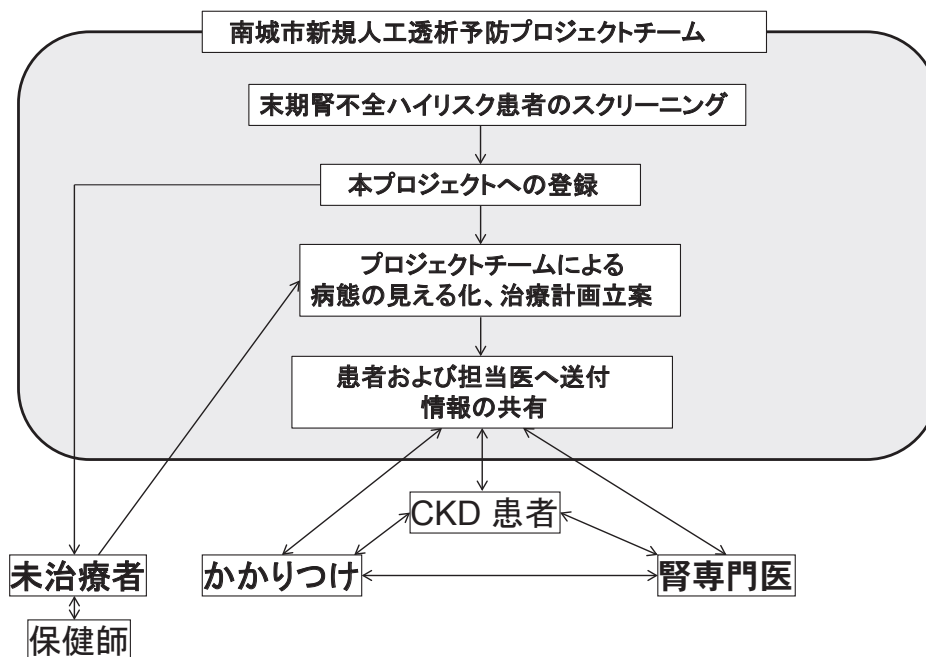


図 6 末期腎不全ハイリスク患者への治療効果を最大化する仕組み作り

修先生には扁桃パルス療法に関して詳細に教えていただいた。帰沖後は琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部前部長の井関邦敏先生に疫学研究についてご指導いただき、同循環器・腎臓・神経内科の大屋祐輔教授には研究の方向性など示唆に富むアドバイスを常にいただいている。最後にこのような研究を続けてこられたのも諸先輩方、同僚および後輩のサポートがあったおかげであり、前述の諸先生方とともに全ての方々に紙面をお借りして深く御礼を申し上げたい。

参考文献

- 1) Kohagura K, Endo Y, Ito O, Arima S, Omata K, Ito S. Endogenous nitric oxide and epoxyeicosatrienoic acids modulate angiotensin ii-induced constriction in the rabbit afferent arteriole. *Acta Physiol Scand.* 2000; 168: 107-112
- 2) Kohagura K, Arima S, Endo Y, Chiba Y, Ito O, Abe M, Omata K, Ito S. Involvement of cytochrome p450 metabolites in the vascular action of angiotensin ii on the afferent arterioles. *Hypertens Res.* 2001; 24: 551-557
- 3) Arima S, Kohagura K, Xu HL, Sugawara A, Abe T, Satoh F, Takeuchi K, Ito S. Nongenomic vascular action of aldosterone in the glomerular microcirculation. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 2255-2263
- 4) Arima S, Kohagura K, Xu HL, Sugawara A, Uruno A, Satoh F, Takeuchi K, Ito S. Endothelium-derived nitric oxide modulates vascular action of aldosterone in renal arteriole. *Hypertension.* 2004; 43: 352-357
- 5) Taguma Y, Kitamoto Y, Futaki G, Ueda H, Monma H, Ishizaki M, Takahashi H, Sekino H, Sasaki Y. Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. *N Engl J Med.* 1985; 313: 1617-1620
- 6) Hotta O, Miyazaki M, Furuta T, Tomioka S, Chiba S, Horigome I, Abe K, Taguma Y. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with iga nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38: 736-743
- 7) Hill GS, Heudes D, Bariéty J. Morphometric study of arterioles and glomeruli in the aging kidney suggests focal loss of autoregulation. *Kidney Int.* 2003; 63: 1027-1036
- 8) Kohagura K, Kochi M, Miyagi T, Kinjyo T, Maehara Y, Nagahama K, Sakima A, Iseki K, Ohya Y. An association between uric acid levels and renal arteriopathy in chronic kidney disease: A biopsy-based study. *Hypertens Res.* 2013; 36: 43-49
- 9) Fotheringham J, Odudu A, McKane W, Ellam T. Modification of the relationship between blood pressure and renal albumin permeability by impaired excretory function and diabetes. *Hypertension.* 2015; 65: 510-516
- 10) Sugama I, Kohagura K, Yamazato M, Nakamura T, Shinzato T, Ohya Y. Superoxide dismutase mimetic, tempol, aggravates renal injury in advanced-stage stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 2014; 32: 534-541
- 11) 古波蔵健太郎, 大屋祐輔. 日内会誌 2006; 5: 811-817.
- 12) Ito S, Nagasawa T, Abe M, Mori T. Strain vessel hypothesis: A viewpoint for linkage of albuminuria and cerebro-cardiovascular risk. *Hypertens Res.* 2009; 32: 115-121
- 13) Miyagi T, Kohagura K, Ishiki T, Kochi M, Kinjyo T, Kinjyo K, Maehara Y, Sakima A, Iseki K, Ohya Y. Interrelationship between brachial artery function and renal small artery sclerosis in chronic kidney disease. *Hypertens Res.* 2014; 37: 863-869
- 14) Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003; 63: 1468-1474
- 15) Roscioni SS, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D. Microalbuminuria: Target for renoprotective therapy pro. *Kidney Int.* 2014; 86: 40-49
- 16) 古波蔵健太郎, 大屋祐輔. 沖繩医報 2012; 48: 72-78