



公益財団法人
鈴木謙三記念医科学応用研究財団

第64回 学術講演会

日時 平成25年11月28日(木)
午後6時～8時

場所 名古屋観光ホテル
3階「那古の間」

CKD(慢性腎臓病)のリスクファクター を考えるー最近の知見

代表世話人・座長 名古屋大学 副総長
名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学 教授 **松尾 清一 先生**

講演 I . CKD (慢性腎臓病) ガイド2012 と糖尿病性腎症ガイドライン (KDIGO 2013)

藤田保健衛生大学医学部腎内科学

教授 **湯澤 由紀夫 先生**

原疾患	尿蛋白区分	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 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 (ml/分/1.73m ²)	G1 正常または 高値	>90		
	G2 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 腎不全	<15		

重症度のステージは GFR 区分と尿蛋白区分を合わせて評価する。
重症度は原疾患・GFR 区分・尿蛋白区分を合わせたステージにより評価する。CKD の重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑色のステージを基準に、黄、オレンジ、赤の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。
(KDIGO CKD guideline 2012 を日本人用に改定)

講演 II . 日本が貢献した 痛風・核酸代謝に関する知見

東京慈恵会医科大学 名誉教授
慢性腎臓病病態治療学

教授 **細谷 龍男 先生**

- | | |
|--------------------------|-----------------------|
| 1. PRPP synthetase 活性亢進症 | 9. IL9 の尿酸低下作用 |
| 2. XO/XDH(XDR)の活性機序と立体構造 | 10. URAT1, Glut9 |
| 3. キサンチン尿症の遺伝子異常 | 11. 腎性低尿酸血症と急性腎不全 |
| 4. FJHNの大家族と遺伝子解析 | 12. ABCG2と高尿酸血症の病型 |
| 5. HGPRTaseの遺伝子異常と女児例の発見 | 13. 痛風関節炎の炎症を抑えるメカニズム |
| 6. AMPデアミナーゼ欠損症 | 14. 生活習慣病としての尿酸結石 |
| 7. ARRT欠損症の診断 | 15. 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン |
| 8. 筋原性高尿酸血症の概念 | 16. 新規尿酸降下薬の開発 |

後援 / 愛知県医師会

この講演会は、愛知県医師会生涯教育認定講座2単位が取得できます。

講演I :

「CKD (慢性腎臓病) ガイド2012と
糖尿病性腎症ガイドライン
(KDIGO 2013)」

藤田保健衛生大学医学部腎内科学 教授

湯澤 由紀夫 先生



講演II :

「日本が貢献した
痛風・核酸代謝に関する知見」

東京慈恵会医科大学 名誉教授

慢性腎臓病病態治療学 教授

細谷 龍男 先生



プロフィール

1981年 名古屋大学医学部卒業
1981年 名古屋第一赤十字病院 卒後臨床研修・内科
1984年 名古屋大学医学部附属病院 非常勤医員
(第三内科)
1986年 名古屋大学医学部第三内科 助手
1987年 米国ニューヨーク州立大学バッファロー校
病理学教室 visiting associate professor
1997年 名古屋大学医学部第三内科 助手
2002年 名古屋大学大学院病態内科学講座
免疫応答内科学 講師
2009年 名古屋大学大学院病態内科学講座
腎臓内科学 准教授
2010年 藤田保健衛生大学医学部腎内科学 教授
2011年 藤田保健衛生大学病院 副院長兼務
現在に至る

学会活動 :

日本内科学会会員 (認定医)
日本透析医学会会員 (評議員、指導医)
日本腎臓学会会員 (評議員、認定専門医、指導医)
日本糖尿病学会会員、日本リウマチ学会会員
アメリカ腎臓学会会員、国際腎臓学会会員
ヨーロッパ腎臓学会会員、国際腹膜透析学会会員

その他 : 厚生労働省難治性疾患等克服研究事業
進行性腎障害に関する調査研究班
IgA腎症ガイドライン作成委員会 小委員長

1974年 東京慈恵会医科大学医学部卒業
1978年 東京慈恵会医科大学大学院医学研究科
第2内科学専攻博士課程単位取得
1989年 東京慈恵会医科大学第2内科学教室 講師
1996年 東京慈恵会医科大学内科学講座第2 助教授
1997年 同上 教授
東京慈恵会医科大学附属病院
痛風・リウマチ・膠原病内科診療部長
2004年 東京慈恵会医科大学附属病院 副院長
2013年 東京慈恵会医科大学寄附講座
慢性腎臓病病態治療学 教授
東京慈恵会医科大学 名誉教授
現在に至る

学会活動 :

日本腎臓学会 理事 (平成22年3月31日まで)
日本痛風・核酸代謝学会 理事長
日本内科学会 理事 (平成21年3月31日まで)
第110回日本内科学会総会 会頭

「CKD(慢性腎臓病)ガイド2012と 糖尿病性腎症ガイドライン(KDIGO 2013)」

藤田保健衛生大学医学部腎内科学

教授 湯 澤 由紀夫

高齢化の進行とともに慢性腎臓病（CKD）は、世界的に注目を集める疾患となってきた。日本でも、CKDの最終段階である末期腎不全による透析患者数は、2011年に30万人を超えて、高齢化が最も進行している日本では、ますますCKD対策が重要となってきた。

CKDは末期腎不全のリスクであるとともに、さらに重要な点は心血管系の合併症で死亡するリスクが高いことである。最近のカナダの調査では、CKDは糖尿病以上に心・血管イベントの発症や死亡率が高いことが報告され、その対策の重要性が再確認された。

このような状況の変化に対応して、2013年1月にKDIGOのCKDガイドライン改訂が行われた。従来CKDの病期分類は、主に腎機能（GFR）で行われていた。しかし、腎機能の予後及びイベント発生には腎機能の低下に加えて、蛋白尿（アルブミン尿）が重要であることが強調され、原疾患や蛋白尿（アルブミン尿）の程度も併せて評価する新たなCKD重症度分類が作成された。これを受けて我が国でも「エビデン

スに基づくCKD診療ガイドライン2009」を改訂することになり、KDIGOGL2013を参考にして、日本人にあった改訂版が2013年7月に作成された。新たなCKD重症度分類も、日本の現状に合わせて改訂された。

CKD対策で重要な点は、血圧の管理・血糖管理・CKD関連骨ミネラル異常（CKD-MBD）対策・貧血管理であり、最近の新たな知見がガイドラインに反映されている。血圧に関しては、上限の標的の設定変更のみならず、過剰降圧の危険性が確認され、特に高齢者に対する過剰降圧が強調されている。血糖管理に関しても、低血糖のリスクが強調されている。血糖正常化・合併症の進行抑制・重症心血管イベント発症予防などそれぞれの臨床的な状況に応じた血糖管理目標が具体的に示された。CKD-MBDに関しては、骨病変に関する問題ではなく、直接生命予後に関連する病態であることが明らかにされ、疾患概念が大きく変貌した。特に血清リンのコントロールが重要となり、これに関わる新たな物質（FGF-23, クロトー蛋白）も同定され、治療目標が整理されてきた。

貧血に関しては、腎保護の観点から標的ヘモグロビン濃度が決められた。尿細管周囲の線維芽細胞がエリスロポエチン（EPOCH）産生細胞であることがわかり、形質転換した線維芽細胞はEPOCH産生能を失うとともに線維化を進行することが確認され、腎性貧血改善と腎線維化抑制は同時に達成され、腎性貧血管理の治療的意義が明らかにされた。

併せて、eGFRによる腎機能評価について、各個人の腎機能をより正確に評価するためには、体表面積補正を元に戻す必要性がある。

「日本が貢献した痛風・核酸代謝に関する知見」

東京慈恵会医科大学 名誉教授
慢性腎臓病病態治療学

教授 細 谷 龍 男

あまり認識されていない方も多いかと思われるが、痛風・核酸代謝の分野においては日本はこの20年間に著しい業績を世界に発信しており、世界のトップレベルにある。

その業績は遺伝子解析や酵素の立体構造の解明、腎の尿酸排泄機序の分子レベルでの解析などのかなり基礎医学的な業績から、腎性低尿酸血症の病態解明と急性腎不全、トランスポーターABCG2と高尿酸血症の新たな病型分類の提唱、生活習慣病としての尿路結石、新規尿酸降下薬の開発などの臨床的知見まで幅広いスペクトルがある（図-1）。その結果があるからこそ日本は世界に先駆けて高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン発刊できた。このガイドラインの特徴は痛風関節炎などの臨床症状がなくとも、ある程度以上の高尿酸血症が持続すれば尿酸降下薬による治療を開始するという新しい発想によるものであった。痛風関節炎のみならず、高尿酸血症と腎障害、高血圧、心血管障害など臓器障害も言及しており、最近では欧米もこれに追随しつつある。

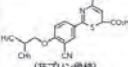
とくに尿酸生成抑制薬はアロプリノール以来40年以上も新規薬剤が臨床応用されていなかったが、この数年の間に日本からフェブキシスタット、トピロキシスタットと相次いで2つの薬剤が認可されるに至った(図-2)。40年間のブランクがあったのはアロプリノールが優れた薬剤であったこともあるが、その間に日本では西野武士教授一派によりキサンチンオキシダーゼ(XO/XDH)の遺伝子解析、酵素の立体構造の決定、そして電子レベルでの反応機序の解明が基礎にあったことが、わが国で新規尿酸降下薬の開発に結実したものとする。

(図 - 1)

1. PRPP synthetase活性亢進症	9. IL9の尿酸低下作用
2. XO/XDH(XDR)の活性機序と立体構造	10. URAT1、Glut9
3. キサンチン尿症の遺伝子異常	11. 腎性低尿酸血症と急性腎不全
4. FJHNの大家系と遺伝子解析	12. ABCG2と高尿酸血症の病型
5. HGPRTaseの遺伝子異常と女児例の発見	13. 痛風関節炎の炎症を抑えるメカニズム
6. AMPデアミナーゼ欠損症	14. 生活習慣病としての尿路結石
7. ARRT欠損症の診断	15. 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン
8. 筋原性高尿酸血症の概念	16. 新規尿酸降下薬の開発

(図 - 2)

XO阻害剤3剤の比較

	Allopurinol	Topiroxostat	Febuxostat
一般名	アロプリノール	トピロキシスタット	フェブキシスタット
製造販売元	GSK 他	三和化学/富士薬品	帝人ファーマ
発売年月	1969年1月	2013年9月	2011年5月
効能・効果 投与回数	痛風、高尿酸血症を伴う高血圧症 1日2~3回	痛風、高尿酸血症 1日2回	痛風、高尿酸血症 1日1回
腎機能低下による減量	必要	不要(通常用量で使用可能)	
排泄経路	尿中のみ	尿中、糞中	
構造式	 (プリン骨格)	 (非プリン骨格)	 (非プリン骨格)
キサンチン酸化還元酵素阻害機序	非選択的 反応依存型	ハイブリッド型	選択的 構造適合型

参考: プリン骨格 