

別冊

日本臨牀

新領域別症候群シリーズ

No. 18

腎臓症候群(第2版)

その他の腎臓疾患を含めて

下

序文

- 腎不全
- 維持透析患者にみられる病態
- 各種病態にみられる腎障害
- その他

X 腎不全

尿毒症症候群

Uremic syndrome

Key words : 尿毒症, 尿毒素物質, 透析療法, 透析導入

山本 卓¹
成田 一衛²

はじめに

慢性腎臓病(CKD)が緩徐に進行しても無症状であることが多いが、高度に腎機能障害が進行すると尿毒症症候群(uremic syndrome)と呼ばれる様々な全身症状をきたす。また近年、CKDの進行に伴う心血管系疾患の発症頻度の増加が注目されている。

本稿では、CKDの進行に伴う尿毒症症候群の代表的な症状、原因、およびその対応について概説する。

1. 概念・定義

尿毒症症候群はCKDが進行した際に生じる様々な全身症状の総称であり、通常は尿毒症(uremia)といわれることも多い。CKDを起こす原疾患は様々であるが、尿毒症症候群は原疾患の種類にかかわらず、末期腎不全に共通して起こる食欲不振、嘔気、嘔吐、倦怠感、性的機能障害、血小板機能障害、心膜炎、ニューロパチーなど多岐にわたる症状を総称する。

2. 病 因

尿毒症症候群は腎機能障害の進行に伴って生じるものであるが、それは複数の要因が複雑に関与していると考えられ、まだ不明な点が多い。腎機能障害により、①いわゆる尿毒素物質の排泄低下による体内への蓄積(表1)¹⁾、②電解質あるいはミネラルの調節異常、③体液の恒常性維持の障害、④レニン、エリスロポエチン、活性型ビタミンDなどの内分泌機能障害などが単独で、あるいは複合的な原因により様々な症状を引き起こす。また、これらの発症・進行過程で、酸化ストレス、最終糖化産物(AGEs)、タンパク質過酸化物質(AOPP)、炎症反応などが直接あるいは間接的に関与している可能性が指摘されている。

3. 病 態

尿毒症症候群における症状は、多岐にわたり、症例による個人差が大きい。また、血中尿素窒素、血清クレアチニン濃度などの検査所見と症

表1 尿毒素物質(文献¹⁾より引用)

1. 小分子物質	グアニジン, 尿素, 尿酸, クレアチン, クレアチニン, ミオイノシトール, アルギニン酸, ADMA(asymmetrical dimethylarginine), など
2. タンパク質結合溶質	ホモシスチン, インドール-3-酢酸, インドキシル硫酸, レプチン, p-クレソール, ペントシジンなど
3. 中分子物質	心房性ナトリウム利尿ペプチド, β 2-ミクログロブリン, シスタチンC, エンドセリン, インターロイキン(IL)-1 β , IL-6, 副甲状腺ホルモン, など

¹Suguru Yamamoto: Clinical Nephroscience, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences 新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎医学医療センター ²Ichiei Narita: Division of Clinical Nephrology and Rheumatology 同 腎臓原病内科学分野

表2 慢性透析療法の導入基準(文献²⁾より引用)

I, II, IIIのうち、2項目以上が存在し、合計60点 以上の場合を透析療法適応の基準とする。	
I. 末期腎不全に基づく臨床症状(下記小項目1-7のうち2項目以上が存在する)	
1. 体液貯留(全身性浮腫, 高度の低タンパク血症, 肺水腫)	
2. 体液異常(管理不能の電解質・酸塩基平衡異常)	
3. 消化器症状(悪心, 嘔吐, 食思不振, 下痢など)	
4. 循環器症状(高度高血圧, 心不全, 心包炎)	
5. 神経症状(中枢・末梢神経障害, 精神障害)	
6. 血液異常(高度の貧血, 出血傾向)	
7. 視力障害(尿毒症性網膜症, 糖尿病性網膜症)	
これら1-7の小項目のうち3個以上のものを高度(30点), 2個を中等度(20点), 1個を軽度(10点)とする。	
II. 腎機能障害	
血清クレアチニン濃度(mg/dL)	点数
(クレアチニンクリアランス10mL/分)	
8以上(10未満)	30
5以上8未満(10以上20未満)	20
3以上5未満(20以上30未満)	10
III. 日常生活障害	
尿毒症症状のため起床できないものを高度(30点),	
日常生活が著しく制限されるものを中等度(20点),	
通勤・通学あるいは家庭内労働が困難になった場合を軽度(10点)とする。	

上記のI. 臨床症状, II. 腎機能, III. 日常生活障害度の点数が合計して60点以上を透析導入とする。注: 年少者(10歳以下), 高齢者(65歳以上), 糖尿病, 膠原病, 動脈硬化疾患など全身性血管合併症があるものについては10点加算する。

状の発現に、明らかな相関はない。すなわち、高度な検査値異常にもかかわらず無症状な例がある一方で、検査異常が軽度にもかかわらず重度の症状を呈する例もある。それらの症状は腎不全単独だけでなく、他の合併症やそれに対する治療などにも影響される。

全般的な対応としては、それぞれの対症療法であり、かつ保存期腎不全では腎不全の進行を抑制するような薬物療法、食事療法を行う。進行するようなら適切な時期に透析療法を導入する(表2)²⁾。透析導入基準は末期腎不全に基づく臨床症状、すなわち尿毒症症候群についても考慮されているが、それぞれの症状、検査値異常による透析期の子後はそれぞれ異なるものであり³⁾、今後、各項目の重みづけなど再検討が必要となるかもしれない⁴⁾。また導入時の糸球体濾過率(GFR)が高い群は低い群と比較して生命予後が悪かったという報告もあり⁵⁾、検査値

のみならず臨床症状も含め総合的に透析導入について検討する必要がある。尿毒症症候群の管理は透析導入後も適切な透析療法を行うことが重要である。以下に代表的な症状とその対応について述べる。

a. 神経症状

進行した腎不全患者では様々な神経症状を呈する。尿毒素物質の蓄積、電解質・ミネラル代謝異常、透析療法など原因が複雑に関与していると考えられるが、まだ不明な点が多い。末梢神経障害では糖尿病性神経症、透析関連アミロイドーシスなどの他の全身性疾患、骨関節症などとの鑑別を要する。尿毒症による末梢神経障害は、筋力低下、筋萎縮などの運動障害、あるいは感覚(温痛覚、振動覚)の低下、異常感覚、しびれなどの感覚障害を呈する。特に末期腎不全から生じ、血液透析中、夜間に増悪する下肢のムズムズ感はレストレスレッグ症候群と呼ば

れ、腎不全患者に多い症状である。プラミベキソールなどの薬物療法とともに、透析療法の導入や透析条件の変更で対応する。

b. 呼吸・循環器症状

1) 体液過剰

GFRが10–15 mL/min以下になると、ナトリウムと循環血漿量のホメオスターシスが保たれなくなり、体液過剰となる。その結果、四肢の浮腫、肺水腫、腹水、うっ血性心不全をきたしうる。食事、補液におけるナトリウム制限は体液過剰に対する効果のみならず腎保護作用もある⁶⁾。薬物療法では利尿薬を使用し、無効な場合は透析などの腎代替療法で体液管理を行う。

2) 尿毒症性心膜炎

腎不全の進行による心膜の炎症、体液貯留により心膜腔に心嚢液が貯留し、心拡張障害のため心不全を呈する。発熱、胸痛、胸部不快感を自覚し、超音波検査で心嚢液の貯留を認める。感染性、癌性など他の原因について鑑別する。保存期腎不全では速やかな透析療法の導入、透析患者では透析効率を上げることが必要である。

3) 心血管系疾患

CKDは高血圧、糖尿病、脂質異常症などの古典的な心血管系疾患の危険因子と独立した危険因子である。CKD患者では心筋梗塞、狭心症などの心血管系疾患の発症、およびそれによる死亡が非腎臓病患者と比較して増加することがよく知られている⁷⁾。またその頻度は腎機能と負の相関があり、透析患者で最も多く、スタチンの治療効果も健常人と比較して、それほど認めない^{8,9)}。CKDにおける心血管系疾患には動脈硬化の増悪のほか、血管石灰化も大きく影響している。原因として、レニン・アンジオテンシン系の異常、骨ミネラル代謝異常、あるいは尿毒素物質の蓄積・作用が指摘されている。尿毒素物質の一つであるインドキシル硫酸は、組織への沈着と酸化ストレスおよび炎症反応を誘発し、血管内皮細胞の機能¹⁰⁾、動脈硬化病変内のプラーク¹¹⁾、心肥大および線維化¹²⁾をいずれも増悪させる。これらの異常に対して、経口吸着薬であるAST-120は、血液中、組織内のインドキシル硫酸の減少とともに病変を改善し

た^{10–12)}。

c. 消化器症状

食欲不振、悪心、嘔吐、便秘、あるいは下痢などの消化器症状を認めることが多い。副交感神経系の異常、水分制限、カリウム制限による食物繊維不足、経口吸着薬の副作用などを原因とする。また消化管粘膜の血管異形成、血小板機能障害、また血液透析時の抗凝固薬の使用により、消化管出血、消化性潰瘍の発症頻度も多い。

d. 造血器症状

1) 貧血

多くの腎不全患者では貧血(腎性貧血)が進行する。腎性貧血の主な原因は腎からのエリスロポエチンの産生低下であるが、ほかに造血障害や赤血球寿命の短縮も影響している。他の貧血が除外されれば、赤血球造血刺激因子製剤(erythropoiesis-stimulating agent: ESA)を使用する¹³⁾。また造血に必要な鉄剤も、トランスフェリン鉄飽和度と血清フェリチン値の低値がみられる場合は併用する¹³⁾。ESA使用中に抗エリスロポエチン抗体が産生され、赤芽球癆が出現することは我が国ではまれであるが、報告されている。腎不全の進行に伴い治療反応性が不良となることもあり、その際は透析療法の導入を考慮する。

2) 血小板機能異常

腎臓病の進行により血小板機能が低下する、あるいは血液透析治療中の抗凝固薬の使用により出血傾向を呈する。

e. 皮膚・生殖器病変

皮膚色素沈着、皮膚そう痒症、慢性湿疹、睾丸萎縮、無月経、不妊などが問題となる。特に皮膚そう痒症は頻度が高い症状で、外的刺激に対するかゆみ感受性の亢進、かゆみのメディエータ過剰産生、尿毒素物質の蓄積・沈着が原因として挙げられている。保湿剤、抗ヒスタミン薬、ステロイド薬、オピオイドカッパ(κ)受容体作動薬による治療、リンのコントロール、透析患者では透析方法、透析膜の変更などを試みる。

f. 骨・関節

1) 骨 症

骨・ミネラル代謝異常は進行した腎機能障害の多くに認められ、その結果、線維性骨炎、骨軟化症、無形成骨、骨粗鬆症など様々な骨病変を生じ、骨折を生じやすい。腎不全における線維性骨炎では腎臓でのビタミンDの活性化障害、カルシウム・リン代謝異常による二次性副甲状腺機能亢進症が骨症の主な原因と考えられている。治療は食事でのリン摂取制限、薬物療法ではリン吸着薬、カルシウム製剤、活性型ビタミンD、シナカルセトなどにより副甲状腺ホルモン(PTH)、カルシウム、リンなどの適切なコントロールを行う¹⁴⁾。

2) 異所性石灰化

骨症に関連する原因により、骨以外の部位にリン酸カルシウム結晶が沈着するため、関節炎、可動域制限をきたすことがある。対応は骨症と同様にPTH、カルシウム、リンなどの適切なコントロールを行う。

3) 透析関連アミロイドーシス

長期あるいは高齢の透析患者では、 β_2 -ミクログロブリンを前駆タンパク質とするアミロイドが骨関節領域を中心に沈着して、手根管症候群、骨嚢胞、各関節症、破壊性脊椎関節症などをきたす。血液透析ではhigh-flux膜の使用、発症例では β_2 -ミクログロブリン吸着カラムの使用、症状の緩和には整形外科的手術、少量のステロイド薬の使用などが勧められる。

g. 眼

白内障、緑内障、硝子体出血や角膜へのカルシウム沈着による帯状角膜変性症などの頻度が高く、視力障害の原因となる。

おわりに

尿毒症症候群は多岐にわたり、それぞれの対症療法も多い。個々の症状に対応しながら、腎機能障害の程度と尿毒症症候群を総合的に評価し、適切な時期に腎代替療法の導入、透析期では透析条件の改善を行うことが大切である。

■ 文 献

- 1) Vanholder R, et al: Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 63: 1934-1943, 2003.
- 2) 川口良人ほか: 慢性腎不全における透析導入. *日内会誌* 89: 1331-1336, 2000.
- 3) 図説 わが国の慢性透析療法の現況, 2008年12月31日現在, 日本透析医学会, 2009.
- 4) 土井俊樹ほか: 透析導入基準(旧厚生省研究班作成)を透析医はいかに使用し, また評価しているか? *日透析医学会誌* 42(11): 879-884, 2009.
- 5) Cooper BA, et al: A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 363: 609-619, 2010.
- 6) Weir MR, Fink JC: Salt intake and progression of chronic kidney disease: an overlooked modifiable exposure? A commentary. *Am J Kidney Dis* 45: 176-188, 2005.
- 7) Go AS, et al: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351: 1296-1305, 2004.
- 8) Fellstrom BC, et al: Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 360: 1395-1407, 2009.
- 9) Wanner C, et al: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 353: 238-248, 2005.
- 10) Yu M, et al: Indoxyl sulfate-induced endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease via an induction of oxidative stress. *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 30-39, 2011.
- 11) Yamamoto S, et al: Oral activated charcoal adsorbent(AST-120) ameliorates extent and instability of atherosclerosis accelerated by kidney disease in apolipoprotein E-deficient mice. *Nephrol Dial Transplant* 26: 2491-2497, 2010.
- 12) Fujii H, et al: Oral charcoal adsorbent(AST-120) prevents progression of cardiac damage in chronic kidney disease through suppression of oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant* 24: 2089-2095, 2009.
- 13) Tsubakihara Y, et al: 2008 Japanese Society for Dialysis Therapy: guidelines for renal anemia

in chronic kidney disease. *Ther Apher Dial* 14: 240–275, 2010.

- 14) Clinical practice guideline for the management of secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients. *Ther Apher Dial* 12: 514–525, 2008.

別冊 日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No 18

腎臓症候群(第2版) 下 —その他の腎臓疾患を含めて—

Diseases of the Kidney (2)

1997年7月22日 初版第1刷発行
2012年3月20日 第2版第1刷発行

発 行 株式会社 日本臨牀社
代表者 河内 秀明
〒541-0045 大阪市中央区道修町2丁目3番8号
電話 (06)6204-2381 FAX (06)6204-2948
E-mail info@nippon-rinsho.co.jp
URL http://www.nippon-rinsho.co.jp
ゆうちょ銀行 振替口座・00980-0-112531
編 集 部 電話 (03)5202-4171
業 務 部 (販売) 電話 (06)6204-2381

印 刷 所 カンナル印刷株式会社

- ・本誌に掲載する著作物の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は(株)日本臨牀社が保有します。
- ・本書を無断で複製する行為(コピー、スキャン、デジタルデータ化など)は、「私的使用のための複製」など著作権法上の限られた例外を除き禁じられています。大学、病院、企業などにおいて、業務上使用する目的(診療、研究活動を含む)で上記の行為を行うことは、その使用範囲が内部的であっても、私的使用には該当せず、違法です。また私的使用に該当する場合であっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法となります。
- ・**JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構委託出版物>
本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

★落丁、乱丁の場合は弊社でお取り替え申しあげます。