

腎疾患治療薬 マニュアル 2013- 14

編集

『腎と透析』編集委員会



東京医学社

高窒素血症/尿毒症

Azotemia/Uremia

鈴木 芳樹*

Keywords 慢性腎不全, 高窒素血症, 尿毒症, 低蛋白食, 球形吸着炭

I. 症候・症状の定義・分類

慢性腎不全の定義は、腎臓の機能が数カ月から数年をかけて、徐々に低下した機能不全の状態である。その分類は、従来から Seldin の分類が広く用いられてきたが、慢性腎臓病 (CKD) の概念の普及に伴い、CKD ステージ分類¹⁾でも記述する。Seldin の分類と CKD ステージ分類の、糸球体濾過量 (GFR) の比較を表 1 に示す。なお、GFR は前者では GFR (mL/min) で、後者では eGFR (mL/min/1.73 m²) で表示する。

高窒素血症 (azotemia) は、血中の窒素値が高い状態であるが、通常は血中の尿素窒素 (urea nitrogen) 値が高い場合をいう。実際には、血清中の尿素窒素 serum urea nitrogen (SUN) を測定しているが、blood urea nitrogen (BUN) が慣例として使用されている。高窒素血症は、GFR が 30 mL/min 未満あるいは CKD ステージ G4 以降で多くみられる。

尿毒症 (uremia) は、腎機能が高度に低下して腎臓の代償機能が破綻して、体液貯留や消化器症

状などの尿毒症症状 (表 2) が出現した状態である。GFR が 10 mL/min 未満あるいは CKD ステージ G5 でみられる。

II. 成 因

BUN は、摂取した蛋白質の量および体組織の蛋白質異化、肝臓における尿素回路による尿素合成、腎臓における尿中尿素排泄量との関係から決定される。したがって、高窒素血症の成因はこれらのいずれかに異常のある場合であるが、後述する BUN/sCr で考えた方が理解しやすい。

尿毒症の成因は、すなわち CKD の成因であり、さまざまな腎疾患がある。また、尿毒症が出現する原因として、腎機能の低下による尿量減少に基づく溢水や電解質異常のほかに、後述する尿毒症物質 uremic toxin が考えられる。

III. 検査・診断上の特徴

高窒素血症の検査としては、BUN がその代表であるが、そのほかには血清クレアチニン (sCr) などが重要である。

表 1 Seldin の分類と CKD ステージ分類

Seldin の分類		GFR (mL/min)	CKD ステージ分類	eGFR (mL/min/1.73 m ²)
第 1 期	腎予備能低下	50 ≤ <80	ステージ G 3a	45 ≤ <60
第 2 期	腎機能不全	30 ≤ <50	ステージ G 3b	30 ≤ <45
第 3 期	腎不全	10 ≤ <30	ステージ G 4	15 ≤ <30
第 4 期	尿毒症	<10	ステージ G 5	<15

*新潟大学保健管理センター
(〒 950-2181 新潟市西区五十嵐 2 の町 8050) SUZUKI Yoshiki

表2 BUN/sCr による病態の鑑別

BUN/sCr \geq 10	<ul style="list-style-type: none"> ・尿素窒素産生の亢進 <ul style="list-style-type: none"> 蛋白質の過剰摂取 アミノ酸輸液 消化管出血 外科的侵襲 火傷 重症感染症 悪性腫瘍 甲状腺機能亢進症 副腎皮質ステロイド薬 など
	<ul style="list-style-type: none"> ・循環血液量の低下 <ul style="list-style-type: none"> 下痢・嘔吐 出血性ショック 心不全 過剰な利尿薬 など
BUN/sCr<10	<ul style="list-style-type: none"> ・尿素窒素産生の減少 <ul style="list-style-type: none"> 低蛋白食 重症肝不全 など
	<ul style="list-style-type: none"> ・循環血液量の増加 <ul style="list-style-type: none"> 妊娠 多尿 (尿崩症, マンニトール利尿など) など

尿素は、肝臓で合成され、腎臓から排泄される。すなわち、摂取した蛋白質や体組織の蛋白質はアミノ酸に分解され、脱アミノ反応によりアンモニアが産生される。アンモニアは、さらに肝臓の尿素回路で尿素に合成される。尿素は分子量 60 の小分子量であり、腎臓の糸球体から完全に濾過されて尿中に排泄される。一方、尿素窒素は尿素的窒素成分のことで、分子量は 28 である。臨床検査では、通常は尿素窒素を測定するので、BUN を使用することが多い。なお、尿素窒素値を 2.14 倍 (60÷28) すれば、尿素値が求められる。BUN の基準値は、一般的に 8~20 mg/dL である。

クレアチニンは、筋肉内でクレアチンから脱水により産生される含窒素代謝産物で、そのほとんどは筋肉内に存在しており、1日の尿中排泄量は 1g 程度とほぼ一定である。クレアチニンも分子量 113 の小分子量でほとんどが糸球体で濾過されるが、尿細管からも少量が分泌される。男性と比

較して女性、特に高齢者、四肢切断者、筋萎縮者では筋肉量が減少しているために、sCr 値は低値となる。sCr の基準値は、一般的に 0.6~1.1 mg/dL である。

血液生化学的検査の代表的な BUN と sCr の代謝動態が、上記のように異なることから、両者の BUN と sCr の比 (BUN/sCr) を評価することは、高窒素血症の代表的な病態の鑑別のために有用である (表 3)。ただし、絶対的なものではなく、臨床経過と併せて評価することが必要である。

尿毒症の検査としては、上記以外に、腎臓から尿中に排泄されるべき物質が血中に蓄積して尿毒症物質となる物質の測定がある。これには、上記の分子量が 300 dalton 以下の小分子量 (尿素、クレアチニン、尿酸など) のほかに、300~12,000 dalton の中分子量 (β_2 ミクログロブリン、副甲状腺ホルモンなど) などに分類される。尿毒症物質としてはこれら以外にも数多くの報告があるが、

表3 主な尿毒症症状

- ・体液貯留
全身性浮腫, 肺水腫, 胸水, 腹水 など
- ・体液異常
電解質異常, 酸塩基平衡異常 など
- ・消化器症状
食欲不振, 悪心, 嘔吐, 下痢 など
- ・循環器症状
高血圧, 心不全, 心外膜炎, 不整脈 など
- ・中枢・末梢神経症状
意識障害, 痙攣, 麻痺, 筋力低下 など
- ・血液異常
貧血, 出血傾向 など
- ・皮膚・眼病変
皮膚掻痒症, 色素沈着, 視力障害 など
- ・その他
骨・ミネラル代謝異常 など

最近では、インドキシル硫酸やホモシステインなどが、後述する薬物療法やさまざまな病態との関係で注目されている。

IV. 治療方針

高窒素血症の治療は、BUNを低減させることである。そのためには、上記のBUN/sCrから病態の鑑別を行い、各々に対処することが必要である。CKDにおいては、高窒素血症と尿毒症の予防と軽減が治療方針になるので、CKDに共通となる標準的治療を行う。すなわち、RA系阻害薬の使用、低蛋白食、重曹などを用いた代謝性アシドーシスの補正などが重要である。

腎機能低下による高窒素血症および尿毒症の改善については、食事療法としての低蛋白食が有効である。この治療には長い歴史的な蓄積があり、代表的なものとして、末期腎不全患者で厳格な蛋白質制限と必須アミノ酸および高生物価の卵白を摂取することで、尿毒症の消化器症状が軽減するという報告がある²⁾。その効果が得られ、かつ安全な蛋白質の制限量については議論のあるところで、実際には症例によって異なるので、個々の臨床経過で判断する方がよい。また、低蛋白食を行う際に、総エネルギー摂取量を増加させる必要はないが、蛋白質以外の栄養素でその分のエネルギー

を補充し、総エネルギー摂取量を確保することが前提条件である。その他の療法として、経口吸着炭(AST120)が有効という報告もあるが、これについては後述する。

尿毒症の治療は、上記の高窒素血症に対する治療を継続あるいは強化するが、保存的治療が限界になった時点で腎代替療法(透析、腎移植)を開始する。透析(血液、腹膜)および腎移植の、導入基準や実際の治療方針については、別稿あるいは成書を参照いただきたい。

V. 代表的な原因疾患の特徴と治療

高窒素血症および尿毒症の原因疾患は、すなわちCKDの原因疾患であり、糸球体疾患、尿細管間質疾患に大きく分類される。さらに、腎臓だけの疾患である一次性、全身疾患による二次性および遺伝性・泌尿器科疾患に分類される。各々の個別の疾患に対する治療については、別稿あるいは成書を参照いただきたい。ここでは、上記の治療指針で示した経口吸着炭について記述する。

球形吸着炭は特殊な活性炭で、インドキシル硫酸などの尿毒症物質を含むさまざまな物質を吸着し、便として体外に排泄する。わが国でのsCr 5.0 mg/dL未満のCKD患者を対象とした多施設共同研究では、腎複合一次エンドポイント(sCrの2倍化あるいは6.0 mg/dL以上への上昇、透析導入あるいは腎移植、もしくは死亡)については球形吸着炭治療群と対照治療群との間に有意差がみられなかったが、二次エンドポイントのクレアチンクリアランスの低下率は、球形吸着炭治療群の方が有意に低値であった³⁾。最近、世界的な多施設共同研究として、中等度～重度のCKD患者を対象としたEPPIC(Evaluating Prevention of Progression In Chronic kidney disease) study⁴⁾が実施されたが、正式な論文が執筆時に発表されていないために結論は不明である。薬剤の効果については、一定の結論に至っていない部分もあり、さらなる検討が必要と考えられる。

実際の服用上の注意として、細粒あるいはカプセルで1日6gを3回に分割して内服するが、尿

毒症物質だけではなく、同時に服用したほかの薬剤も吸着する可能性があるため、食間に服用する。また、消化管通過障害を有する患者には投与禁忌で、肝障害があり便秘傾向のある患者では、血中アンモニア値が上昇する場合があることに注意が必要である。

文献

1) 日本腎臓学会編：CKD 診療ガイド 2012, 東京医学社,

東京, 2012

2) Giovannetti S, Maggiore Q : A low-nitrogen diet with proteins of high biological value for severe chronic uremia. Lancet 1 : 1000-1003, 1964

3) Akizawa T, et al : Effect of a Carbonaceous Oral Adsorbent on the Progression of CKD : A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. Am J Kidney Dis 54 : 459-467, 2009

4) Schulman G, et al : EPPIC-results from two phase III, randomized placebo-controlled, double-blind trials of AST-120 in adults with CKD. Am Society of Nephrology Annual Meeting Abstract 2012

耳鼻咽喉科・頭頸部外科の臨床医のための専門誌 **JOHNS** 29巻3号増大号

特集 図でみる免疫学のABC

B5判 384頁
特別定価5,250円
配送料180円

耳鼻咽喉・頭頸部の診療に携わる臨床医必携!!



特集項目

- 序—免疫学を学ぼう
- 免疫系の仕組みと基礎：免疫とは/自然免疫/獲得免疫/免疫担当細胞とその分化/リンパ球の働き/抗体についての基礎知識/免疫寛容/サイトカインとケモカイン/細胞表面機能分子・CD分類/粘膜免疫と皮膚免疫/接着分子/細胞増殖因子/細胞内シグナル伝達経路/免疫における扁桃の役割/免疫・アレルギー疾患とゲノム解析
- 免疫系の発達と加齢：免疫系の系統発生/免疫系の発達/免疫系の加齢による変化
- アレルギーと免疫：アレルギーとは/アレルギーの分類/アレルゲン/Th1/Th2 パラダイム/肥満細胞、好塩基球の機能と役割/好酸球の機能と役割/IgE抗体産生/化学伝達物質とアレルギー反応/上皮細胞とアレルギー/アナフィラキシー
- 感染と免疫：局所感染に対する生体防御機構/ウイルス感染に対する生体防御機構/細菌・真菌感染に対する生体防御機構/寄生虫感染に対する生体防御機構/感染とワクチン
- 腫瘍と免疫：腫瘍関連抗原/腫瘍に対する免疫応答/腫瘍に関する免疫療法、モノクローナル抗体療法
- 移植と免疫：血液型と輸血反応/組織適合抗原/造血幹細胞移植と免疫抑制療法
- 免疫と耳鼻咽喉科関連疾患の病態：気管支喘息/アスピリン喘息/アレルギー性鼻炎/好酸球性副鼻腔炎/好酸球性中耳炎/アレルギー性真菌性副鼻腔炎/口腔アレルギー症候群/薬剤アレルギー/ANCA関連血管炎症候群/シェーグレン症候群/ベーチェット病/IgG4関連疾患/川崎病/IgA腎症/バセドウ病、橋本病/再発性多発性軟骨炎/天疱瘡、類天疱瘡/先天性免疫不全症候群/後天性免疫不全症候群/自己免疫性難聴/木村病/サルコイドーシス
- 移植と免疫：副腎皮質ステロイド/免疫抑制薬/生物学的製剤/免疫療法

東京医学社 〒101-0051 東京都千代田区神田神保町2-20-13 Y'sコーラルビル TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750

「腎と透析」編集委員会

名誉主幹	杉野信博 北岡建樹	長澤俊彦	酒井紀	二瓶宏
編集顧問	五十嵐隆 小磯謙吉 猿田享男 堀江重郎	伊藤克己 越川昭三 塩之入洋 丸茂文昭	遠藤仁 小山哲夫 高橋進 矢崎恒忠	小椋陽介 酒井聡一 成田光陽 山口裕
編集主幹	秋澤忠男	飯野靖彦	木村健二郎	
編集委員	青柳一正 河原克雅 清水章 新田孝作	有村義宏 川村哲也 高市憲明 服部元史	伊藤秀一 坂井建雄 高橋公太 細谷龍男	大家基嗣 佐中孜夫 長田道夫 山田明

腎疾患治療薬マニュアル 2013-14

腎と透析 Vol. 74 2013 臨時増刊号

©2013 年 4 月 30 日発行

定価 9,450 円 (本体 9,000 円 + 税)

送料 520 円

編集 腎と透析編集委員会

発行所 株式会社 東京医学社

〒113-0033 東京都文京区本郷3丁目35番4号

編集部 03-3811-4119 (代) FAX 03-3811-6135

E-mail: jin@tokyo-igakusha.co.jp

販売部 03-3265-3551 (代) FAX 03-3265-2750

E-mail: hanbai@tokyo-igakusha.co.jp

URL <http://www.tokyo-igakusha.co.jp>

振替 東京 00150-7-105704

- ・本誌に掲載する著作物の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は(株)東京医学社が保有します。
- ・**JCOPY** <(株)出版者著作権管理機構 委託出版物>
本誌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、(株)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。

本誌広告取扱い

文栄社〒113-0033 東京都文京区本郷3-40-3 トーセイビル

☎ 03-3814-8541

福田商店広告部〒541-0046 大阪市中央区平野町3-2-13 平野町中央ビル

☎ 06-6231-2773

春光社〒540-0021 大阪市中央区大手町2-4-7 都大二ビル

☎ 06-6941-2475