



## CKDの進行とrenal functional reserveの低下

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 科学評論社 公開日: 2025-02-26 キーワード (Ja): キーワード (En): renal functional reserve 作成者: 磯部, 伸介 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/0002000344">http://hdl.handle.net/10271/0002000344</a>

Lecture



解説

# CKDの進行と renal functional reserveの低下\*

磯部伸介\*\*

Key Words : renal functional reserve

## 生理的・病的負荷に対する糸球体濾過量 の変化と renal functional reserve

糸球体濾過量(GFR)は腎機能の評価として最も使用されている指標である。しかし、GFRは一個人において一定の値が維持されているわけではなく、さまざまな生理的・病的負荷によって大きく変化している。GFRを変化させる代表的な生理的・病的負荷として、高タンパク食・アミノ酸負荷、妊娠、肥満、高血圧、糖尿病、さまざまな腎疾患、高心拍出量を生じる病態などが知られている<sup>1)</sup>。タンパク質を含む食事摂取後に一過性のGFR上昇が生じることはpostprandial hyperfiltrationとして古くから認識されていた。Boschらは健常者およびさまざまな腎疾患を合併する患者を対象に70gの経口タンパク負荷を行い、健常者では5例全例でタンパク負荷後2.5時間をピークとした一過性のGFR上昇が生じるが、腎疾患患者では6名中2名のみでGFR上昇が生じることを報告した(図1)<sup>2)</sup>。アミノ酸静脈注射負荷においても同様の一過性GFR上昇が生じること、さまざまな状態、疾患によりGFR上昇の反応性が異なることが報告されている<sup>3)4)</sup>。このように、負荷に対するGFR上昇の程度は背景疾患により異なることが知られており、特にタンパク質・アミノ酸負荷後に変化した $\Delta$ GFR(負荷後のGFR-ベースラインのGFR)はrenal functional reserve(RFR:腎予備能)と呼ばれている

(図2)<sup>5)</sup>。

一方、生体腎移植ドナーも腎提供後に残腎の糸球体過剰濾過を生じることが知られているが、この状態は腎血漿流量増加により生じた限外濾過の上昇であり糸球体高血圧を伴わないことからbenign hyperfiltrationとも呼ばれている<sup>6)</sup>。腎提供前後でタンパク・アミノ酸負荷によるGFR上昇は差を認めないが、低用量ドーパミン負荷によるGFR上昇は低下すること、腎提供前後で低用量ドーパミン負荷による有効腎血漿流量の増加もGFRの増加と同様に低下していることから、生体腎移植ドナーの腎提供後の腎内血行動態の変化は低用量ドーパミン負荷で生じる腎血漿流量増加による変化と類似することが示唆されている<sup>7)</sup>。実際に腎移植ドナーの腎提供後の腎機能は腎提供前に評価したタンパク質・アミノ酸負荷によるGFRの変化では予想できず、低用量ドーパミン負荷で予想できることが報告されている<sup>8)</sup>。

近年、糸球体の予備能評価法のみならず、尿管機能の予備能力を評価するさまざまな負荷試験も報告されているが<sup>9)</sup>、本稿ではタンパク質・アミノ酸負荷により生じるGFR増加についてRFRとして概説する。

## Renal functional reserveが生じる機序

タンパク質・アミノ酸負荷による一過性のGFR上昇が生じることは古くから知られている

\* CKD progression and impaired renal functional reserve.

\*\* Shinsuke ISOBE, M.D., Ph.D.: 浜松医科大学第一内科[〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山1-20-1]; Internal Medicine 1, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Shizuoka 431-3192, JAPAN

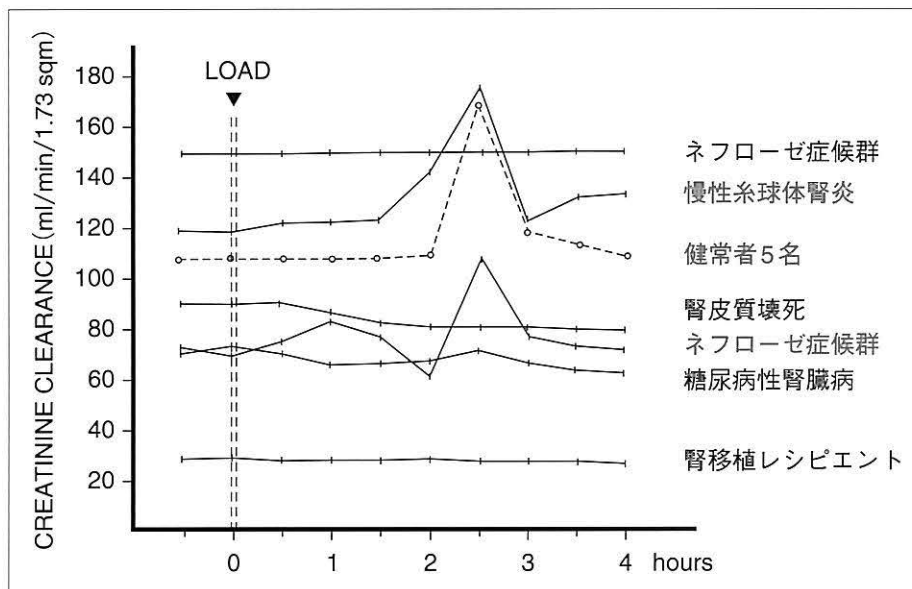


図1 健康者・腎疾患患者の腎予備能(文献<sup>2)</sup>より引用改変)

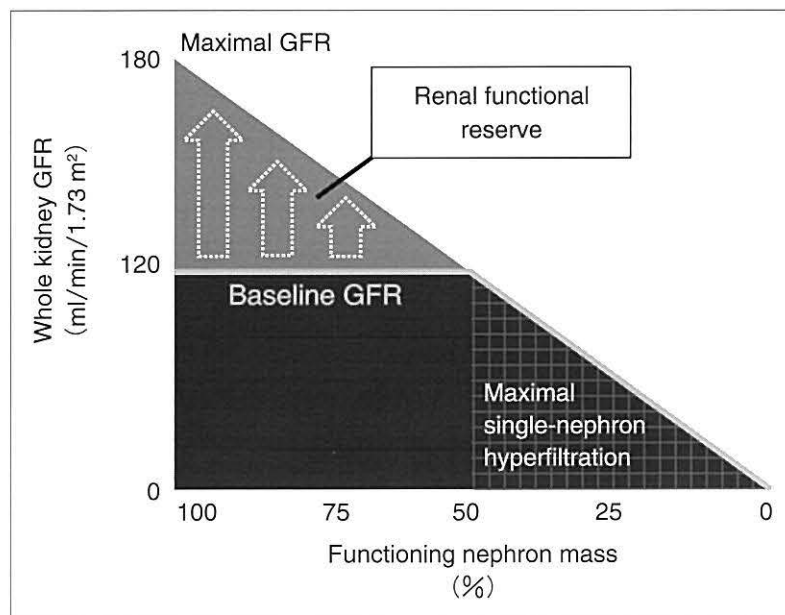


図2 ベースラインのGFRと腎予備能(文献<sup>5)</sup>より引用改変)

が、その機序については十分に解明されていない。この現象は、アミノ酸が代謝された後に生じる窒素廃棄物(尿素、尿酸、アンモニア、リン、硫酸塩など)を腎から効率的に排泄するための生理的反応と理解されている。代表的な窒素廃棄物である尿素を例にあげると、正常では尿素の血中濃度は低く保たれており、尿中へは数十から50倍に濃縮されて排泄されている。また、尿素の1日排泄量は総体液中の尿素プールの2倍以上であり、効率的な尿素排泄のためにはGFR増加と尿の濃縮が重要となる。

GFRの上昇は直接的には尿細管糸球体フィードバック(tubuloglomerular feedback; TGF)機構の減弱により生じている。尿細管管腔内でヘンレの太い上行脚を通り緻密斑に到達するNaClが減少すると、緻密斑からのアデノシン分泌が減少し輸入細動脈が拡張、糸球体過剰濾過を生じてGFRが上昇する。実際に高タンパク食負荷を行ったラットに対してマイクロパンクチャーを用いて評価した研究において遠位尿細管内のNaCl濃度が減少し、緻密斑でのアデノシン分泌が減少していることが報告されている<sup>10)</sup>。緻密斑に到

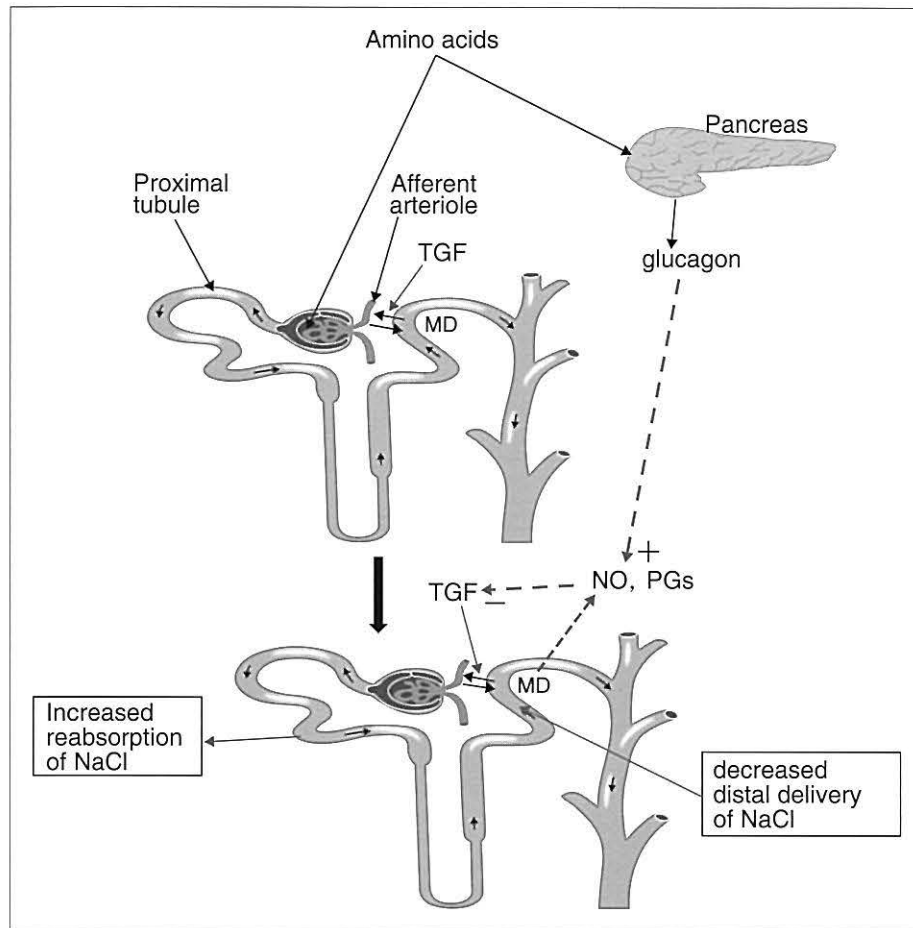


図3 想定されている腎予備能の機序

[文献<sup>11)</sup>より引用改変, Figure generated using Servier Medical Art by Servier is licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 Unported License (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)]

達するNaCl濃度減少はヘンレの太い上行脚でのNaCl再吸収亢進や尿細管内の尿素濃度上昇による相対的なNaCl濃度減少が原因である。しかし、尿素を効率的に排泄するためになぜこの部位でのNaCl再吸収が亢進するかはよくわかっておらず、尿素の濃縮(自由水の再吸収)のため髄質の浸透圧勾配の形成、維持のためNa再吸収が亢進していると説明されている<sup>10)</sup>。

さらに、タンパク質・アミノ酸負荷によるTGFを介したGFR上昇には肝臓でのアミノ酸代謝や尿素産生亢進、グルカゴンやバソプレシンなどのホルモン作用、一酸化窒素(NO)やプロスタグランジン(PG)などのパラクライン作用も必須である。これらのどの作用を阻害してもRFRは消失するが、その中でもグルカゴンは中心的な働きを担っていると考えられている。グルカゴンはタンパク摂取によって膵α細胞から分泌されるホルモ

ンである。膵臓を摘出したモデル動物やヒトではRFRが消失すること、グルカゴン分泌を阻害するソマトスタチン投与でもRFRが消失すること、グルカゴン分泌を増加させない分岐鎖アミノ酸投与ではRFRが生じないことが報告されている<sup>11)</sup>。グルカゴンを直接腎動脈に投与してもGFR上昇は生じないが、経門脈投与ではGFRの上昇を認める<sup>10)</sup>。グルカゴンは肝臓での尿素産生亢進や腎からの尿素排泄亢進作用を有しており、相反する意見はあるものの、これがGFR上昇に関与していると考えられている<sup>10)</sup>。不明な点も多いが、現時点で想定されているRFRの機序について図3にまとめる。

### Renal functional reserve の評価方法

RFR評価方法は画一的なものがあるわけではなく、研究ごとに異なるのが現状である。古典

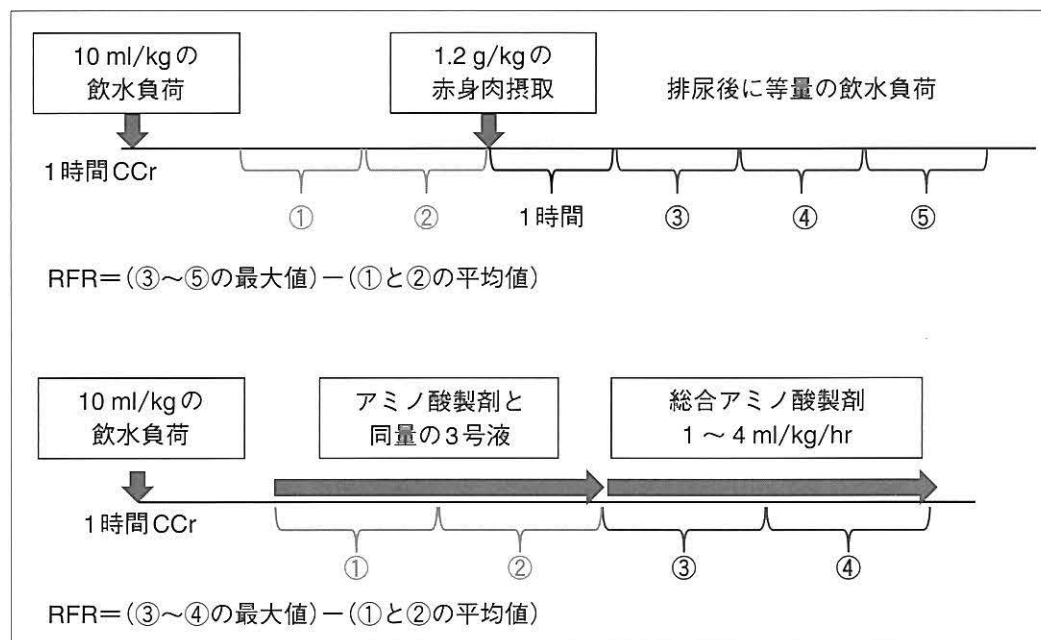


図4 腎予備能測定方法の一例

的には、10～12時間の絶食後に経口飲水負荷を行いベースラインの腎機能を評価〔クレアチニンクリアランス (CCr) または GFR〕, 調理された 60～80 g の赤身肉を摂取 30～60 分後から 1 時間ごとに 3～4 回機能を測定, ベースラインの腎機能から赤身肉摂取後の腎機能の最大値の増加分を RFR と定義している<sup>2)12)</sup>. 2018 年に発表された Husain-Syed らの研究で採用されたタンパク負荷による RFR 測定方法を一例として図 4 に示す<sup>13)</sup>. この研究では RFR に影響を及ぼすレニン・アンジオテンシン系阻害薬, NSAIDs を内服している場合, 最低 48 時間休薬してから評価を行っているが, そのほかにもループ利尿薬 (恐らく SGLT2 阻害薬も) や上述のグルカゴン分泌に影響を与える状況, 普段の食事によるタンパク摂取量などにも配慮が必要である.

別の方法としてアミノ酸製剤の静脈注射前後での腎機能を比較する方法も採用されている. 上述したように分岐鎖アミノ酸では GFR 上昇が生じないため, ほとんどの研究で非必須アミノ酸を含有する総合アミノ酸製剤が使用されており, またタンパク質の経口摂取と異なり消化吸収のタイムラグがないため, アミノ酸製剤の投与継続中に負荷時の GFR を測定している (図 4)<sup>14)</sup>. アミノ酸製剤の投与量と GFR 上昇幅の関係を検討した研究では, 10% 総合アミノ酸製剤 (10%

Travasol, Baxter) を 0.5, 1, 2, 4, 6 ml/kg/hr で投与すると, 0.5 ml/kg/hr ではベースラインと比較して有意な GFR 上昇は認めず, 1～4 ml/kg/hr では用量依存的に GFR 上昇を認めたが, 6 ml/kg/hr まで増加させてもそれ以上の GFR 上昇は生じなかった<sup>15)</sup>. この投与量はアミノ酸 (必須アミノ酸 + 非必須アミノ酸) で 1.6～6.6 mg/kg/min に該当し, 製剤ごとに必須アミノ酸 / 非必須アミノ酸の含有比に多少の違いはあるものの本邦の総合アミノ酸製剤でもほぼ同量の投与量で再現可能と考えられる.

腎機能が正常の患者では RFR は, おおよそベースライン GFR の 20～30% である. アミノ酸負荷で得られた結果と比較すると, タンパク負荷で得られた結果の方が GFR 上昇幅は大きい. また, 腎機能を CCr で評価した研究では結果が一貫していないが, これはタンパク質負荷による尿細管での Cr 排泄亢進が影響していることが推察されている. ベースラインの GFR がなんらかの理由 (ベースラインまでの食事でのタンパク摂取量や初期の糖尿病合併) で予想されるより高値の患者では RFR が低下している. 肉食主義者やヴィーガンはベースラインの GFR が低値であるが, RFR は保たれている. 複数のエキスパートが述べているように, 異なる試験を比較するために検査方法の統一が必要である<sup>9)</sup>.

## Renal functional reserve に影響する 各種病態, 疾患

現在までにさまざまな病態, 疾患が RFR に及ぼす影響について検討が行われている。腎疾患, 妊娠高血圧症候群を合併しない妊婦を対象とした研究において, 妊娠初期, 中期, 後期と妊娠月齢が進むにつれてベースラインの CCr が上昇し, RFR が低下する<sup>16)</sup>。注目すべき点はタンパク質負荷後の CCr は全妊娠期間で差を認めておらず, 妊娠という生理的負荷に対して予備能を使用してベースラインの GFR を上昇させていることが示唆される。高血圧, 腎機能障害を合併しない健康者を対象とした検討で, 平均年齢 26 歳の被験者と比較して, 平均年齢 70 歳の被験者ではベースラインの腎機能は低下しているが, アミノ酸負荷で評価した RFR は差を認めていない(アミノ酸負荷後の GFR は若年者よりも低下している)<sup>17)</sup>。肥満高血圧患者(平均 BMI  $32.9 \pm 0.3$ )と非肥満高血圧患者(平均 BMI  $22.9 \pm 0.4$ )における検討では(両群とも降圧薬内服なし, 血圧に差なし), 肥満高血圧患者ではベースラインの GFR が上昇しており, RFR は低下していた<sup>18)</sup>。タンパク尿を認めていない 1 型糖尿病患者の検討では, 健康者と比較してベースラインの GFR が上昇, RFR は低下していた。また, 1 型糖尿病患者ではベースラインの GFR と RFR は負の相関を認めていた。RFR が低下している患者とは, 予備能を使用してベースライン時点で糸球体過剰濾過にある群であることが予想される<sup>19)</sup>。一方, 上述したように生体腎移植ドナーは腎提供前後でアミノ酸負荷による RFR は変化しないことが報告されている(当然であるが GFR は腎提供後に低下している)<sup>7)</sup>。ストレス時の最大 GFR が低下した際に, 予備能を使用してベースラインの GFR を維持しようとしている病態と, ベースラインの GFR は低下するが予備能が維持される病態がある。しかしながら, 何がこの違いを生じさせるのか, RFR を規定する因子が何であるかについては明らかになっていない。

## Renal functional reserve の低下と腎疾患

IgA 腎症患者を対象に組織障害の重症度とア

ミノ酸負荷による RFR の関係を検討した報告では, 組織学的重症度の低い群(分節性硬化, 癒着, 壊死病変を認める糸球体が 50% 未満かつ半月体形成 15% 未満)では健康者と RFR に差を認めないが, 組織学的重症度が高い群(分節性硬化, 癒着, 壊死病変を認める糸球体が 50% 以上かつ半月体形成 15% 以上)では RFR が消失していた<sup>20)</sup>。CKD ステージ別に RFR を検討した報告では, G1 から G4 と腎機能低下が進行するに従い RFR は 19(19), 9(15.4), 5(8.9), 2(6.7) ml/min [ベースライン GFR からの変化率(%)]と進行性に低下することが報告されている<sup>21)</sup>。この報告で, G1 では非 CKD 患者と比較して有意な RFR の差を認めていないが, G2 と早期のステージですでに RFR の低下を認めていた。さらに, G4 まで進行しても RFR が完全に消失している患者は 1/4 ほどで, 多くの患者で RFR は少ないながら残存していた。高尿素窒素血症は人体にとって有害であり, 通常積極的に排泄が行われている。なぜ, 高窒素血症にある進行した CKD ステージにおいて RFR を残しているのか今後の検討が待たれる。

上述してきた研究は, どのような病態で RFR が低下しているかという横断研究が主である。RFR 低下と腎予後に関する方向は非常に少ない。待機的心血管手術を行う  $eGFR \geq 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> の患者を対象に, 術前の RFR と急性腎機能障害(AKI)発生率を検討した報告では, AKI を発症した群では非発症群と比較して有意に RFR が低くなっていた。また,  $RFR < 10$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> の群では全例 AKI を発症していたが, RFR が増加するに従い AKI 発症率が低下し,  $RFR > 40$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> の群では AKI を発症した患者は存在しなかった(図 5)<sup>13)</sup>。さらに, この研究の参加者を対象に術後 3 か月の時点で再度 RFR の評価を行うと, 周術期の AKI 発症有無で術後 3 か月での eGFR には差を認めなかったが RFR は周術期 AKI 発症群で有意に低下していた<sup>22)</sup>。この結果は, AKI を発症し回復したようにみえても不顕性の障害が残っていることを示しているだけではなく, RFR がある状態では AKI 発症を不顕性にしていくのではなく, AKI を生じる障害に対して保護的に働いていることを示唆して

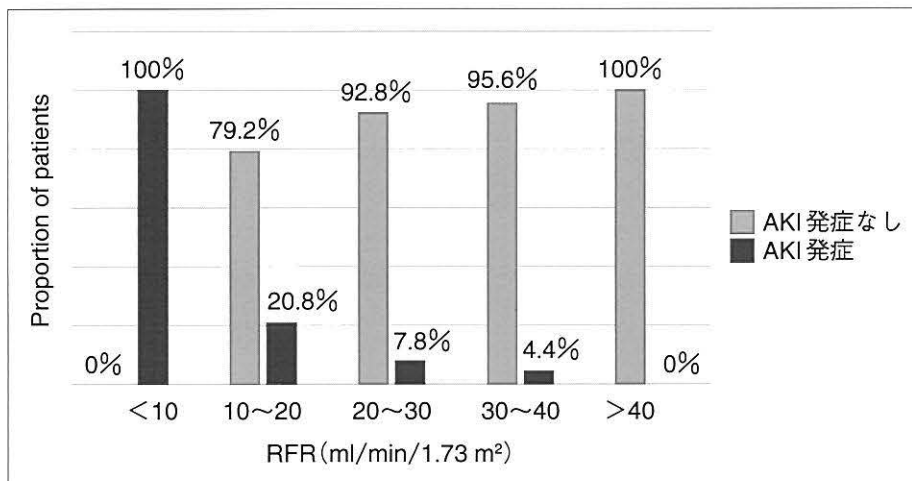


図5 術前のRFRと周術期AKI発症率(文献<sup>13)</sup>より引用改変)

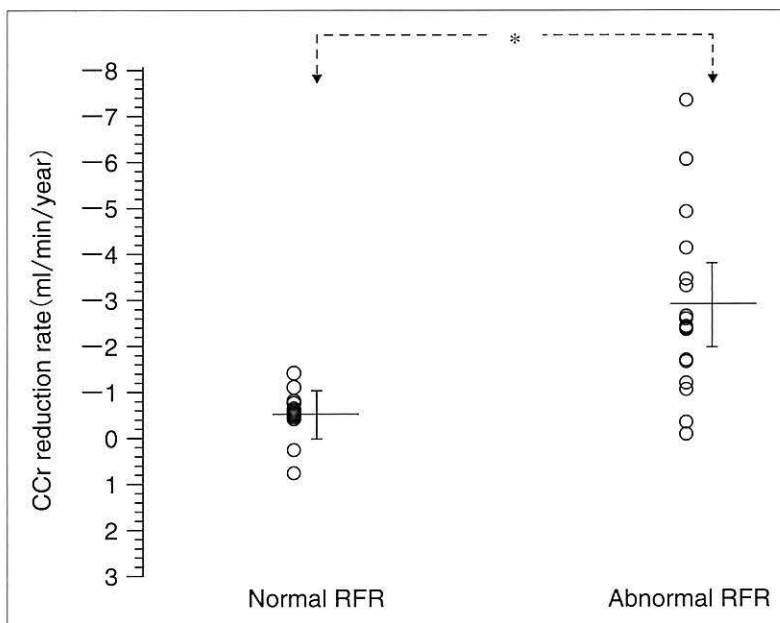


図6 RFR低下とその後の腎機能低下  
\*  $P < 0.001$ . (文献<sup>23)</sup>より引用改変)

いると考えられる。RFR低下と経年的な腎機能低下に関する検討は、Liviらの強皮症患者を対象に報告がある<sup>23)</sup>。正常血圧、CCr>70 ml/min、検尿異常を認めない強皮症患者を対象にアミノ酸負荷によるRFRを評価し、その後5年間の腎機能低下を評価した。アミノ酸負荷によりベースラインのCCrから10%以上上昇したRFR正常群は5年後のeGFR低下が有意に抑制されていた(図6)。両群で強皮症腎クリーゼ発症は認めていなかったが、この結果は強皮症患者のみに当てはまるのか、他の腎疾患に一般化できるかは今後の検討課題である。

### CKDの進行と renal functional reserve の低下 —今後の課題を含めて

RFR低下をきたす疾患、病態、現時点でのエビデンスについて概説してきた。CKDが進行するとRFRは低下すること、ごく限られた病態ではRFR低下と腎予後の関係が報告されているが、RFR低下が一般CKD患者の腎予後に与える影響については不明である。RFRの機序から考察すると、RFRが低下している状態とは糸球体過剰濾過を生じることでGFRを維持している状態

であり、望ましい状態とは考えにくい。多くのレニン・アンジオテンシン系阻害薬、SGLT2阻害薬の臨床試験が示してきたように、糸球体過剰濾過を解除することでその後の腎保護効果が期待できることは周知の事実である<sup>24)25)</sup>。上述した生体腎移植ドナーでの検討からGFRの最大値(ストレスGFR)が低下しても、RFRが保たれている状態は腎予後が良いことが示唆されている<sup>6)~8)</sup>。RFRの評価は、すべての糸球体過剰濾過ではなく主に輸入細動脈拡張によるGFR上昇であること、タンパク質・アミノ酸負荷によるGFRの変化をみているという検査の特性上評価することができない病態や併用薬があることなど課題はある。しかし、現在においてもCKD患者の予後を予測する手段は限られており、RFR評価により不顕性の障害の検出、予後予測、さらには治療介入による反応性予測に役立つ可能性がある。

#### 文 献

- 1) Sharma A, Mucino MJ, Ronco C. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2014 ; 127 : 94.
- 2) Bosch JP, Saccaggi A, Lauer A, et al. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate. *Am J Med* 1983 ; 75 : 943.
- 3) Pluvio C, de Pascale E, Giordano M, et al. Correlation between glomerular morphology and renal hemodynamic response to amino-acid administration in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 2421.
- 4) ter Wee PM, Tegzess AM, Donker AJ. Pair-tested renal reserve filtration capacity in kidney recipients and their donors. *J Am Soc Nephrol* 1994 ; 4 : 1798.
- 5) Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, et al. Glomerular hyperfiltration in diabetes : mechanisms, clinical significance, and treatment. *J Am Soc Nephrol* 2017 ; 28 : 1023.
- 6) Lenihan CR, Busque S, Derby G, et al. Longitudinal study of living kidney donor glomerular dynamics after nephrectomy. *J Clin Invest* 2015 ; 125 : 1311.
- 7) Ter Wee PM, Tegzess AM, Donker AJ. Pair-tested renal reserve filtration capacity in kidney recipients and their donors. *J Am Soc Nephrol* 1994 ; 4 : 1798.
- 8) van Londen M, Kasper N, Hessels NR, et al. Renal functional reserve capacity before and after living kidney donation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018 ; 315 : F1550.
- 9) Armenta A, Madero M, Rodriguez-Iturbe B. Functional reserve of the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022 ; 17 : 458.
- 10) Bankir L, Roussel R, Bouby N. Protein- and diabetes-induced glomerular hyperfiltration : role of glucagon, vasopressin, and urea. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015 ; 309 : F2.
- 11) Jufar AH, Lankadeva YR, May CN, et al. Renal functional reserve : from physiological phenomenon to clinical biomarker and beyond. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2022 ; 319 : R690.
- 12) Ronco C, Brendolan A, Bragantini L, et al. Renal functional reserve in pregnancy. *Nephrol Dial Transplant* 1988 ; 2 : 157.
- 13) Husain-Syed F, Ferrari F, Sharma A, et al. Preoperative renal functional reserve predicts risk of acute kidney injury after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2018 ; 105 : 1094.
- 14) Claris-Appiani A, Ardissino G, Tirelli AS, et al. Metabolic factors in the renal response to amino acid infusion. *Am J Nephrol* 1998 ; 18 : 359.
- 15) Giordano M, Castellino P, McConnell EL, DeFronzo RA. Effect of amino acid infusion on renal hemodynamics in humans : a dose-response study. *Am J Physiol* 1994 ; 267 : F703.
- 16) Ronco C, Brendolan A, Bragantini L, et al. Renal functional reserve in pregnancy. *Nephrol Dial Transplant* 1988 ; 3 : 157.
- 17) Fliser D, Zeier M, Nowack R, Ritz E. Renal functional reserve in healthy elderly subjects. *J Am Soc Nephrol* 1993 ; 3 : 1371.
- 18) Pecly IMD, Genelhu V, Francischetti EA. Renal functional reserve in obesity hypertension. *Int J*



- Clin Pract 2006 ; 60 : 1198.
- 19) ter Wee PM, van Ballegooie E, Rosman JB, et al. Renal reserve filtration capacity in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1987 ; 2 : 504.
  - 20) Pluvio C, de Pascale E, Giordano M, et al. Correlation between glomerular morphology and renal haemodynamic response to amino-acid administration in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 2421.
  - 21) Barai S, Gambhir S, Prasad N, et al. Functional renal reserve capacity in different stages of chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2010 ; 15 : 350.
  - 22) Husain-Syed F, Ferrari F, Sharma A, et al. Persistent decrease of renal functional reserve in patients after cardiac surgery-associated acute kidney injury despite clinical recovery. *Nephrol Dial Transplant* 2019 ; 34 : 308.
  - 23) Livi R, Guiducci S, Perfetto F, et al. Lack of activation of renal functional reserve predicts the risk of significant renal involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 1963.
  - 24) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 861.
  - 25) Heerspink H, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 1436.

\* \* \*