

実地医家に聞いて欲しい 循環器診療のトピックス

ちょっと厄介、慢性腎臓病と 心臓血管疾患

手稲溪仁会病院 院長補佐／
泌尿器腎センター長

たき さわ ひで き
滝 沢 英 毅

はじめに

疫学的に慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease：CKD）は心不全及び大動脈弁狭窄症と強い関連がある。間質の線維芽細胞が筋繊維芽細胞化することが共通病理背景として認識されている。したがって、

心不全や大動脈弁狭窄症患者では慢性腎臓病特有の問題点に留意する必要がある。慢性腎臓病の進行とともに心臓バイオマーカーの信頼性は低下し、造影検査が困難となり、診断・治療法・ゴールの選定に苦慮する。レニン・アンジオテンシン系阻害薬は高カリウム血症をきたし使いにくいうえに、利尿薬や抗凝固薬の効果も一定しない。ちょっと厄介である。

1. CKDはCVD

日本のCKD患者4,000例を4年間観察したCKD-JAC研究では、CKDの進行に伴い心血管イベントが増加するが、その内訳は心筋梗塞の増加ではなく心不全の増加であることが示されている¹（図）。「CKDはCVD」キャンペーンが行われてきたが、正確にはCVDではなくCHFであるともいえる。高齢化に伴い両者は増加するので合併頻度はさらに多い。一方、大動脈弁狭窄症も腎機能低下に伴いその頻度が増加することがスウェーデンの観察研究で示されている²。

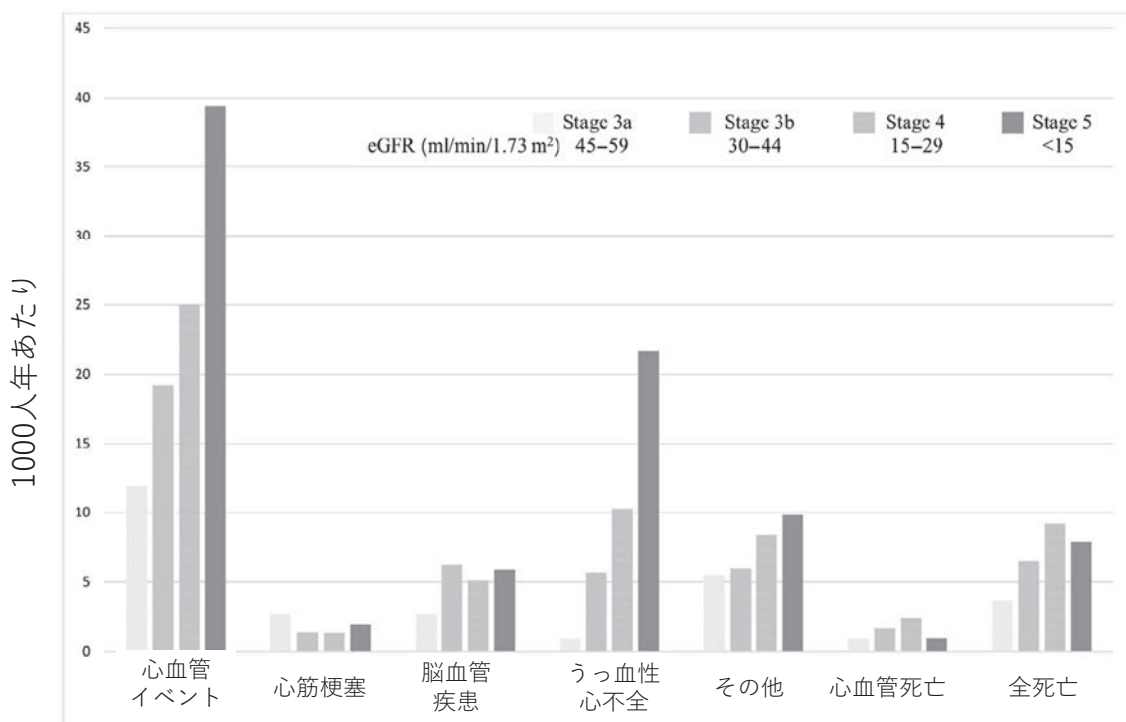


図 CKDの進行とともに心血管イベントは増加するが、心不全の増加が主である（文献1）

2. 心不全と腎不全の病理学的共通背景

間質の線維芽細胞は、腎臓においてはエリスロポエチン産生細胞として機能し、心筋においてはコラーゲン産生調節などの可塑性に関与する。炎症・酸化ストレスに反応して線維芽細胞は筋繊維芽細胞に分化すると、腎ではエリスロポエチン産生能を失い³、心筋では線維化が進行する⁴。大動脈弁の間質でも同様の線維化が進行し、大動脈弁狭窄症が重症化することが示されている⁵。

3. トロポニンとNT-ProBNP

トロポニンIは腎排泄蛋白であるためCKDでは高値を示し急性冠症候群診断においてはその解釈が難しくなる⁶。またNT-ProBNPも同様で心不全の要治療カットオフ値400pg/mLは腎機能障害があると心不全がなくとも超えてしまう⁷。主訴、聴診、心電図及び胸部X線の基本は外せない。

4. 造影剤

造影剤による腎機能悪化はeGFR60mL/

min/1.73m²未満でそのリスクが増加する。従ってCKD患者に冠動脈造影を行う際にはリスクの説明と脱水補正・補液などの十分な予防策を講ずることが推奨されている⁸。どの程度のリスクかは研究によって一定せず、さらに造影剤を使用すべきでないとする腎機能低下の程度に一致した意見はない。予防措置については脱水補正の輸液のみが有効とされている⁹。また造影剤の投与は造影剤腎症の発症のリスクであるが、造影剤腎症の発症が生命予後に明らかな影響を与えるかについては明らかではない¹⁰。造影剤腎症で透析不可避になったとしても、可能な限り血行再建などの治療介入ができた方が、生命予後、その後ADLがより良い印象が筆者にはある。

5. レニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAAS)阻害と高カリウム血症

RAAS阻害薬の心不全増悪予防効果、腎不全進展予防効果及び生命延長は明らかであるが、いずれの

大規模試験でもCKD患者は除外され、高カリウム血症によるドロップアウトも多い¹¹。このためCKDで高カリウム血症になるとRA阻害をどうするか悩むことが多い。現状はHF_rEFにおいては生命延長の観点から高カリウム血症であっても、RA阻害を継続すべきことがKDIGOで提唱されている¹²。すなわちEF50%未満の心不全にはカリウム吸着してRAAS阻害薬を使い続けると生命延長があると考えられている。一方EF50%以上のHF_pEFでの生命延長は証拠不十分である。またKDIGOでは証明されていなかったが、透析開始前から服用していた患者は使い続けると透析後の生命延長があることが最近示された¹³。高カリウム血症だけが原因ではないが、保存期腎不全でRAAS阻害薬を休薬すると透析までの期間を延ばせるという研究¹⁴と延ばせないという研究¹⁵が相次いで報告された。CKD患者のRAAS阻害薬継続についての提言(KDIGO executive conclusion)を表にまとめた(表)。

臨床像	RAAS阻害薬によるアウトカム	エビデンス	高カリウム血症時の対応
EF<50%の心不全(HFrEF)	生命延長効果	あり	カリウム吸着併用で継続
EF>50%の拡張障害心不全(HFpEF)	生命延長効果	なし	継続の根拠なし
維持透析患者	生命延長効果	なし	継続の根拠なし
透析前CKD	透析までの期間延長	なし	継続の根拠なし

表 RAAS阻害薬による高カリウム血症の際の考え方(KDIGO executive conclusion 文献12)

6. 心房細動と抗凝固薬

一般人口における心房細動の頻度は60歳で1%、80歳で8%とされるが、CKD患者の心房細動は7~27%と高い¹⁶。脳梗塞予防のために抗凝固療法が行なわれるが、出血危険スコアHAS-BLEDは腎機能障害(A; abnormal)だけで2点で、65歳以上の高血圧合併だと重大な出血合併症のリスクは8倍にもなってしまふ¹⁷。またワーファリンより使いやすい直接トロンビン阻害薬やXa阻害薬はeGFR30mL/min/1.73m²未満では安全性と有効性が確認されておらず、全てでeGFR15mL/min/1.73m²未満は禁忌とされている。eGFRが30以上でも腎機能の変動に留意し頻回の採血チェックが必要になる。一般人口では脳血管障害合併患者の2年死亡率は28%で、脳血管障害なしの2年死亡率8%であることから脳梗塞予防による死亡低下効果比が3.5であるのに比較して、同年代の透析患者では脳血管障害合併患者の2年死亡率74%、非合併2年死亡率48%と脳梗塞予防による死亡低下効果比が1.5と有意でなく、CKD患者特に透析患者では抗凝固療法による脳梗

塞予防効果が現れにくいことが指摘されている¹⁶。以上のごとく、CKDにおいてはリスク・ベネフィットの観点から一次予防のための抗凝固薬は使わないことがある。

7. サイアザイド

腎機能が低下するとサイアザイド系利尿薬の効果が減弱し、むしろ腎機能のさらなる低下と低カリウム血症の頻度が増えると考えられてきた¹⁸。しかしながら、eGFRが15から30mL/min/1.73m²の高血圧患者でクロルタリドン追加は、有意な降圧と尿蛋白減少をもたらすことが十分な検出力を有する無作為化試験で示された¹⁹。ただしループ利尿薬との併用で急性腎障害の発生が9倍になることに注意が必要である。

8. 貧血

前述の病理学的背景、間質細胞の筋線維芽細胞分化により腎ではエリスロポエチン産生低下と腎間質の線維化、心では心筋線維化が進行し、臨床的には

Cardio-renal anemia syndromeが完成する。さらに上流には炎症ストレスが関与しているため、鉄代謝の停滞が存在する。重症心不全と腎性貧血ではhepcidinが高いため鉄の吸収が悪い²⁰。Ferritinあるいはトランスフェリン飽和度 (TSAT) が低いと心不全入院が増えることが報告され²¹、ESCガイドラインでは心不全の初診時にはferritinとTSAT測定による鉄動態の把握が推奨されている²²。したがって、腎性貧血あるいはCardio-renal anemia syndromeではエリスロポエチンの相対的低下に加えて鉄欠乏がポイントである。腎性貧血に適応のあるHIF-PH阻害薬はエリスロポエチン産生を亢進させると同時に間接的なhepcidin低下作用で鉄の利用が高まるため経口鉄剤の併用が原則である²³。HIF-PH阻害は貧血改善以外に動物実験で腎障害モデルの心筋線維化抑制作用²⁴、ミトコンドリア呼吸減少による活性酸素の低下作用が示され²⁵、心腎連関治療薬としての期待は大きい。しかしながら保存期腎不全患者を対象とした検討では主要心血管イベントの発生が従来のエリスロポエチン製剤に対して非劣性を示せなかった²⁶。

おわりに

80歳男性 血清クレアチニン1.0mg/dLではeGFR55mL/min/1.73m²ですでにCKD Stage 3である。クレアチニン1.8mg/dLでeGFR29mL/min/1.73m²と30を切ってくる。この段階で生命予後、透析開始及び心不全入院のリスクが一段高くなる。「患者さんのゴールがどこにあるか (narrative)」と「エビデンスが示されているアウトカムはどこまでか (evidence)」を整理しながら診察を行うのはなかなか大変である。

参考文献

1. Cardiovascular events and death in Japanese patients with chronic kidney disease. Tanaka K et al. *Kidney International* 2017;91:227-234
2. Kidney dysfunction and the risk of developing aortic stenosis. Vavilis G et al. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:305-314
3. Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy. Koury MJ et al. *Nat Rev Nephrol* 2015;11(7):394-410
4. Cardiorenal syndrome revisited. Zannad F et al. *Circulation* 2018;138:929-944
5. The CNP/NPR-B/cGMP axis is a therapeutic target in calcific aortic stenosis. Armstrong D et al. *J Am Coll Cardiol : Basic to translational science* 2021; 6 (12):1003-1006
6. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. Twerenbold R et al. *Circulation* 2015;131:2041-2050
7. Natriuretic peptides in chronic kidney disease. Tagore R et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 :1644-1651
8. 腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン2018 日本腎臓学会・日本医学放射線学会・日本循環器学会共同編集 日腎会誌 2019;61(7):933-1081
9. Prevention of contrast media-associated nephropathy. Mueller C et al. *Arch Intern Med* 2002;162:329-336
10. Risk of acute kidney injury, dialysis, and mortality in patients with chronic kidney disease after intravenous contrast material exposure. McDonald JS et al. *Mayo Clin Proc* 2015;90(8):1046-1053
11. Potassium homeostasis and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. Weir MR et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 :531-548
12. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Clase CM et al. *Kidney International* 2020;97:42-61
13. Longer predialysis ACEi/ARB utilization is associated with reduced postdialysis mortality. Gosmanova E. et al. *The American Journal of Medicine* 2020;133:1065-1073
14. Stopping renin-angiotensin system inhibitors in patients with advanced CKD and risk of adverse outcomes: a nationwide study. Fu EL et al. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:424-435
15. Renin-angiotensin system blocker discontinuation and adverse outcomes in chronic kidney disease. Walther CP et al. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:1893-1899
16. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. Reinecke H et al. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:705-711
17. Improvement of HAS-BLED bleeding score predictive capability by changing the definition of renal dysfunction in

- Japanese atrial fibrillation patients on anticoagulation therapy. Suzuki M. et al. Journal of Cardiology 2014;64:482-487
18. CKD診療ガイド 2012 日本腎臓学会編
 19. Chlorthalidone for hypertension in advanced chronic kidney disease. Agarwal R et al. N Engl J Med 2021;385:2507-2519.
 20. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial. Lewis GD et al. JAMA 2017;317(19):1958-1966
 21. Heart failure hospitalization risk associated with iron status in Veterans with CKD. Cho ME et al. Clin J Am Soc Nephrol 2021;16(4):522-531
 22. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure Ponikowski P et al. European Heart Journal 2016;37:2129-2200
 23. 日本腎臓学会 HIF-PH 阻害薬適正使用に関するrecommendation 内田啓子ほか 日腎会誌 2020;62(7):711-716
 24. Effects of a prolyl hydroxylase inhibitor on kidney and cardiovascular complications in a rat model of chronic kidney disease. Uchida L et al. Am J Physiol Renal Physiol 2020;318:F388-F401
 25. Systemic long-term inactivation of hypoxia-inducible factor prolyl 4-hydroxylase 2 ameliorates aging-induced changes in mice without affecting their life span. Laitakari A et al. The FASEB Journal 2020;34:5590-5609.
 26. Vadadustat in patients with anemia and non-dialysis-dependent CKD. Chertow GM et al. N Engl J Med 2021;384:1589-600

北海道医報へのご投稿等について

◇広報委員会◇

北海道医師会では、会員の皆さまから「学術投稿」「会員のひろば」等各種原稿を下記要領にて募集しております。ぜひともご投稿いただきたくお願い申し上げます。

なお、写真作品のご投稿につきましては、ホームページに「フォトギャラリー」を設けておりますので、ご応募ください。

投稿要領

1. 原稿の締切

毎月5日までにいただいたものは原則として翌月号に掲載となります。ただし、「会員のひろば」については、受付状況により掲載号を決定します。

できるだけメール等の電子メディアでお寄せください。

2. 原稿の体裁と字数制限

- (1) 原則として横書きといたします。
- (2) 引用文以外は、すべて当用漢字、現代かなづかいを使用してください。
- (3) 誤字、脱字、明らかな間違い等は広報委員会において訂正いたします。
- (4) 1回の掲載紙面は、原則として「学術投稿」は2頁、「会員のひろば」は1頁を限度とします。

医報1頁は約2,200文字です。ただし、タイトル、写真、図表等を含んでおりませんのでご考慮ください。

- (5) 長文原稿および連載物は、広報委員会にて採否決定の上で分割掲載、掲載号等を決めさせていただきます。

3. 原稿の訂正、返却

次の場合は、広報委員会の決定に基づき、執筆者に対し訂正を求めるか、または返却いたします。

- (1) 特定の個人・団体を誹謗、中傷する内容
- (2) 匿名の投稿
- (3) 本誌以外に既掲載のもの、あるいは投稿中のもの（二重投稿）
ただし、特に必要と認められる場合はこの限りではない
- (4) その他掲載に支障がある内容

4. ホームページへの掲載

特にお申し出のないかぎりホームページに掲載されますので、予めご了承ください。

連絡先：北海道医師会事業第一課
TEL 011-231-7661 FAX 011-241-3090
E-mail: ihou@m.doui.jp