

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Fluid Management Renaissance (2012.01) 2巻1号:18～22.

【心腎連携が必要な病態の理解と対策】
心血管リスクとしてのCKD

中川直樹, 長谷部直幸

心血管リスクとしてのCKD

旭川医科大学 内科学講座 循環・呼吸・神経病態内科学分野

中川 直樹, 長谷部 直幸

要旨

米国心臓協会 (AHA) および米国腎臓財団 (NKF) による「慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) は心血管病 (cardiovascular disease: CVD) 発症の独立した危険因子のひとつである」という 2003 年の勧告以来, CKD では CVD が多く, そのため生命予後が悪いことが再認識されている。CKD 患者は, 古典的な CVD の発症危険因子である加齢, 高脂血症, 高血圧, 喫煙, 糖尿病の他, 貧血, 栄養不良, 酸化ストレス, 慢性炎症やカルシウム・リン代謝の異常など非古典的心血管危険因子を有し, さらに左室肥大, 虚血性心疾患および心不全を合併するようになる。このように, 心臓と腎臓の病態は強く連関しており, 心腎連関 (Cardio-renal syndrome: CRS) として注目されている。最近報告された KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) の CKD 新分類と心血管リスクとしての CKD の重要性について概説する。

Key Words : CKD, CVD, 微量アルブミン尿, 心腎-腎心連関

はじめに

古くから透析患者で高頻度に心血管病 (cardiovascular disease: CVD) を合併することはよく知られていたが、2003年に米国心臓協会 (AHA) および米国腎臓財団 (NKF) による「慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) は CVD 発症の独立した危険因子のひとつである」という勧告¹⁾以来、CKDではCVDが多く、そのため生命予後が悪いことが再認識された。CKD患者は、古典的なCVDの発症危険因子である加齢、高脂血症、高血圧、喫煙、糖尿病の他、貧血、栄養不良、酸化ストレス、慢性炎症やカルシウム・リン代謝の異常など非古典的心血管危険因子を有し (表1)、体液貯留傾向にある。そして末期腎不全・透析症例では高率に左室肥大、虚血性心疾患および心不全を合併し、CVDによる死亡率は一般人口の10~30倍にのぼり¹⁾、日本透析医学会の2010年末現在の統計でも、透析患者の死因として心不全 (27.5%)、脳血管障害 (8.0%)、心筋梗塞 (4.8%) というようにCVDが依然高率を占めている²⁾。

本稿では、心血管リスクとしてのCKDの重要性について概説する。

1. CKD と CVD ・ 死亡リスクの疫学

現在までに、海外のみならず国内においても、CKD は CVD の独立した危険因子であり、そのリスクは腎機能低下が進むほど、尿タンパクが増加するほど大きくなることが明示されている^{1,3)}。

心筋梗塞後の 14,527 人を対象にした VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial) のサブ解析で、平均 2 年あまり観察し、他の因子で補正した後も推算糸球体濾過率 (GFR) の低下に伴い再梗塞を含めた CVD の発症率が上昇し、生命予後も不良であることが報告された⁴⁾。Go らの約 112 万人の米国成人を対象に推算 GFR 別に平均 2.84 年追跡した研究でも、末期腎不全のみならず保存期腎不全の段階から、推算 GFR の低下に比例して、全死亡、心血管死および入院率が増加したことが報告された⁵⁾ (図 1)。

我が国においては、久山町研究において、40 歳以上の住民 2,634 名を 12 年間前向きに調査し、CKD の合併が CVD の発症を 3 倍増加させることが明らかにされた⁶⁾。さらに、茨城県の健診データによる追跡調査で、男性 3 万人、女性 6 万人あまりを 10 年間追跡して、GFR の低下および蛋白尿ともに CVD 死の有意なリスクファクターとなり、両方合併する場合には相乗的にリスクが高まることが示された⁷⁾。

このように CKD が心血管リスクとして再認識され、我が国においても 2007 年に日本腎臓学会において CKD 診療ガイドが発表、その後 2009 年に改定され³⁾、心腎-腎心連関がますます脚光を浴びるようになっている。

2. CKD における CVD 発症増加の機序

CKD では、高血圧や糖尿病、脂質代謝異常、メタボリックシンドロームなどを基礎疾患に有することが多く、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系や交感神経活性の亢進、カルシウム・リン代謝異常、高ホモシステイン血症、一酸化窒素 (NO) 産生低下など多くの病態が存在する (図 2)³⁾。さらに CKD 患者では内因性 NOS 阻害物質である ADMA (asymmetric dimethylarginine) が増加し、NO 産生はますます低下する傾向にある⁸⁾。これらの病態は、糸球体や尿細管、間質にとどまらず、全身の血管にも波及しており、これが血管内皮障害・炎症・動脈硬化病変の発現を介して、CVD 発症に繋がると考えられる。血管内皮機能障害時には、接着因子の活性化、血管透過性の亢進が生じ、これらは血液中のリポ蛋白質の過酸化やこれを貪食するマクロファージの血管内皮下への侵入を助長し、泡沫細胞化、動脈硬化巣形成に

つながる。また血管内皮機能障害時には、NOの産生が低下し、血管内皮依存性血管拡張反応性の低下をもたらす、この反応低下は、微量アルブミン尿の認められる患者で、より大きいとされる¹⁾。このように、微量アルブミン尿の存在は、腎臓のみならず全身における内皮機能障害や血管拡張反応性低下のマーカーと捉えることができ、そのため、微量アルブミン尿が動脈硬化、心血管イベント、腎機能障害進展の早期の予測因子と考えられている。

血行動態的には、CKDでは高血圧と脈波伝播速度 (pulse wave velocity: PWV) などの動脈硬化度の増加が圧負荷増大の原因となり⁹⁾、一方、水・ナトリウム貯留、および貧血が容量負荷増大の原因となる。さらに、透析患者は内在性の動脈硬化や危険因子を多数有しており、貧血や動静脈シャントによる心拍出量の増加、透析時の除水による急激な循環血漿量の減少、血圧降下などの冠動脈血流量を減少させる要因も多く、虚血性心疾患、心不全、脳卒中、末梢動脈疾患など、高頻度にCVD発症をきたす。

また、透析患者においては、栄養状態の維持も重要な課題である。低蛋白血症は心不全発症・再発の危険因子であることが報告され、MIA (malnutrition, inflammation および atherosclerosis) 症候群という概念も提唱されている¹⁰⁾。相反するこれら体液量と栄養状態をともに良好に維持するためには、食生活を基本にしたライフスタイルへの介入も必要となる。

3. CKDの新分類

CKDは原疾患を問わず、GFRと腎損傷の指標の存在のみで定義されているが、生命予後や腎予後を判定する明確な指標は無かった。また上述のごとく、CVDや末期腎不全の発症には病因とともにアルブミン尿の程度が深く関係することが考えられ、そのことは最近の疫学調査でも明らかとなり、KDIGOはCKDの定義、分類と予後に関するメタ解析を行い、その結果に基づき、CKD分類の見直しが行われた¹¹⁾。表1に新分類、図3にリスクの層別化を示す。G3がG3aとG3bに分けられたのは、ここでリスクが大きく上昇するためであるが、我々は647名の日本人において、G3bはG3aに比しCVD発症のサロゲートマーカーである上腕一足首PWV (baPWV) が有意に高値を呈することを報告している⁷⁾。

また、最近Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus conferenceで提唱されたCRSの分類は、表2に示すように、急性および慢性のCRSと急性および慢性のReno-Cardiac syndrome (RCS)に分類され、さらに心臓・腎臓以外の2次性のCRSを含め、5つの病態に分類され¹²⁾、その病態に応じて治療

方針を決定することが推奨されている¹³⁾。

おわりに

CKD と CVD は、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、メタボリックシンドロームなどの共通の危険因子を有することが多く、RAA 系や交感神経活性が亢進し、さらに酸化ストレスや炎症の亢進をきたす。また腎機能の低下や微量アルブミン尿・蛋白尿の存在自体が CVD の危険因子の一つであることから、末期腎不全においては濃厚な心腎-腎心連関が存在する。CKD 対策は、末期腎不全を減らすこともさることながら、CVD 対策としても重要であることを認識し、一般医と腎臓内科医・透析医のみならず循環器内科医との密なる連携のもとに、診療や治療が行われることが望まれる。また必要に応じてライフスタイルに介入し、透析導入前の早期から CVD の危険因子を厳格にコントロールすることが重要である。

文献

1. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 108:2154-2169, 2003
2. 日本透析医学会統計調査委員会編; 図説わが国の慢性透析療法の現況 (2010年12月31日現在), 東京, 日本透析医会, 2011
3. 日本腎臓学会編; CKD診療ガイド2009, 東京, 東京医学社, 2009
4. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 351:1285-1295, 2003
5. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 351:1296-1305, 2004
6. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Kidney Int*. 68:228-236, 2005
7. Irie F, Iso H, Sairenchi T, et al. The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int*. 69:1264-1271, 2006
8. Ueda S, Yamagishi S, Okuda S. New pathways to renal damage: role of ADMA in retarding renal disease progression. *J Nephrol*. 23:377-386, 2010
9. Nakagawa N, Takahashi F, Chinda J, et al. A newly estimated glomerular filtration rate is independently associated with arterial stiffness in Japanese patients. *Hypertens Res*. 31:193-201, 2008

10. Silverberg DS, et al: The correction of anemia in severe resistant heart failure with erythropoietin and intravenous iron prevents the progression of both the heart and the renal failure and markedly reduces hospitalization. Clin Nephrol. 58 (Suppl 1):S37-45, 2002

11. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney Int. 80:17-28, 2011

12. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. Eur Heart J. 31:703-11C, 2010

13. Davenport A, Anker SD, Mebazaa A, et al. ADQI 7: the clinical management of the Cardio-Renal syndromes: work group statements from the 7th ADQI consensus conference. Nephrol Dial Transplant. 25:2077-89, 2010

図表

図1 腎機能（GFR）別の死亡，心血管事故および入院の相対危険

図2 心腎連関：体液調節障害，内皮障害による動脈硬化，貧血が悪循環をきたす

図3 GFR とアルブミン尿による相対的リスクの層別化（KDIGO 2009）

図4 CKD 分類と baPWV

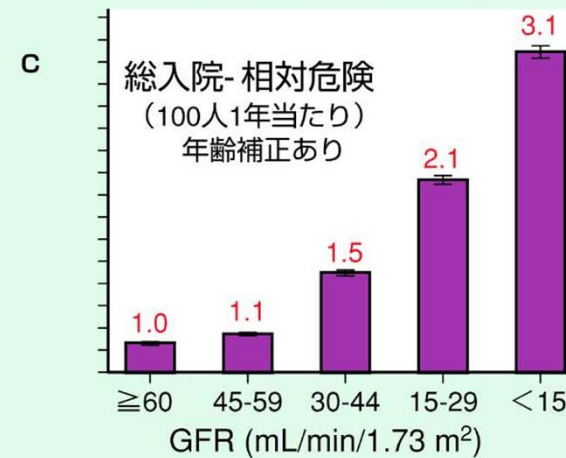
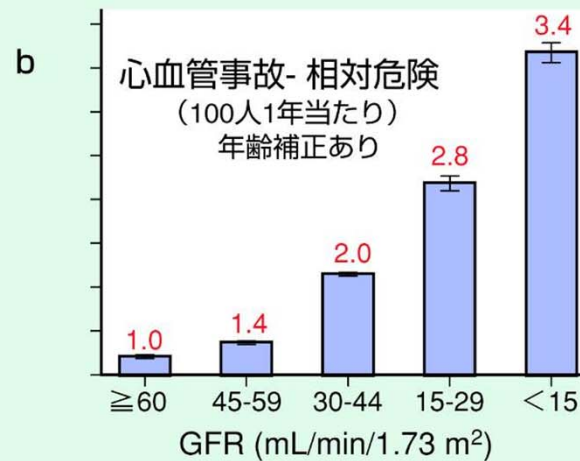
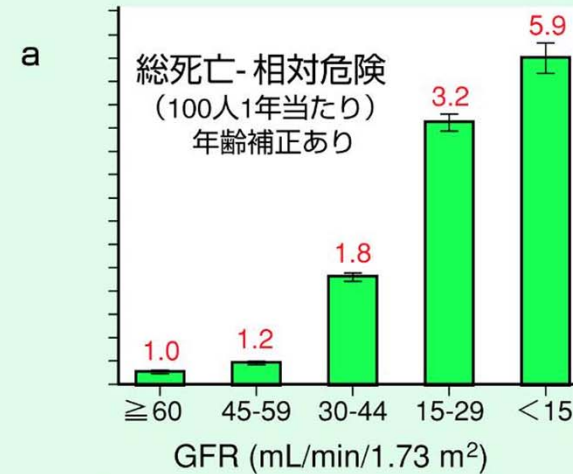
647名の日本人において，年齢，収縮期血圧，糖尿病，CVDの既往で調整後のCKD分類においても，G3aとG3bの間のbaPWVに有意差が認められた。

表1 CKDの新分類（KDIGO 2009）

表2 心腎連関の分類（ADQI）

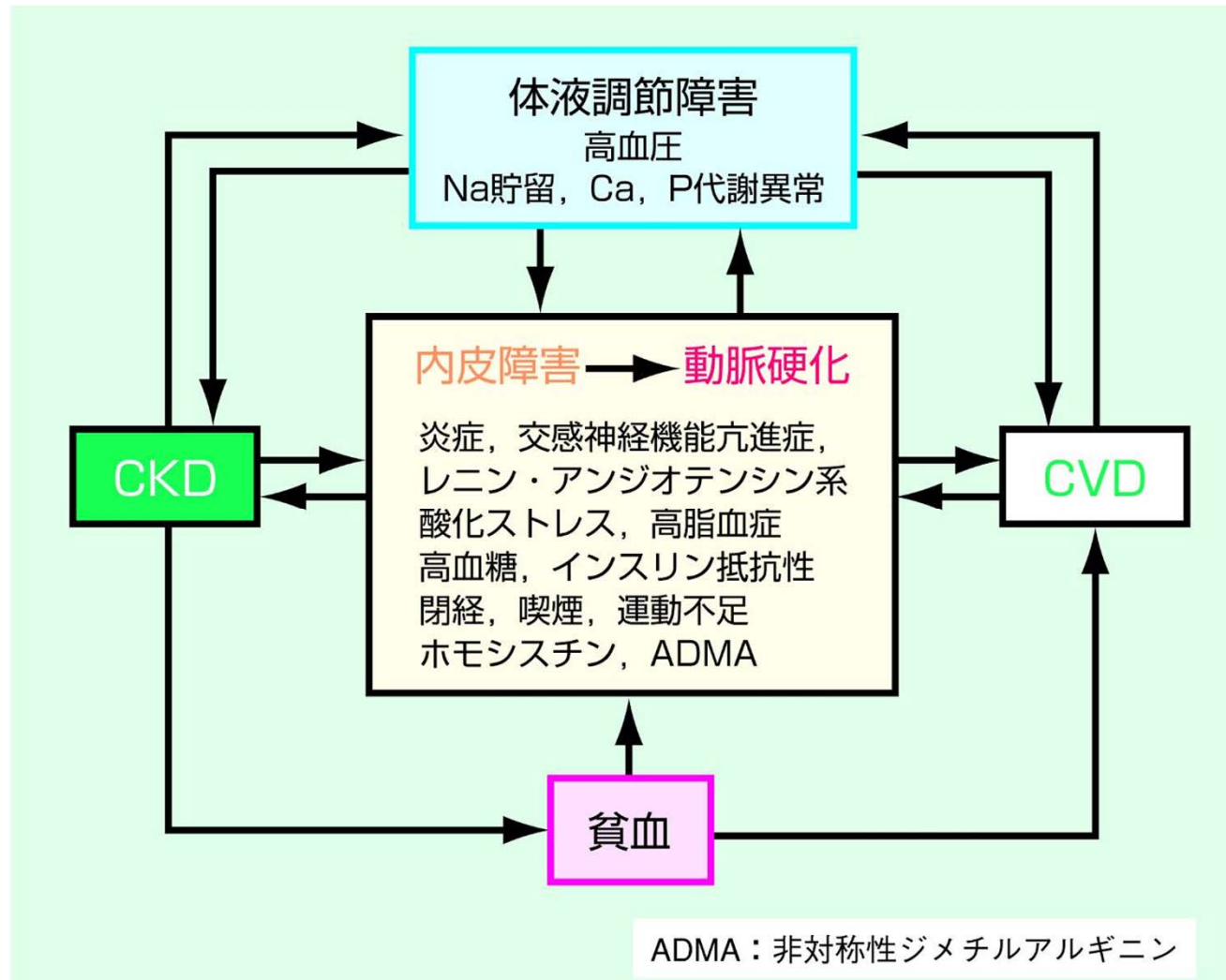
図1

- HMO保険 (Kaiser Permanente) の加入者を対象にした腎機能別, 死亡, 心血管事故, 入院, の発生頻度に関する疫学調査結果
- 20歳以上の112万人を対象にした調査 (平均観察期間2.84年, 平均年齢52歳, 男女比9:11)



Go AS, et al. N Engl J Med 2004;351:1296-1305.⁵⁾ より引用, 改変

図2



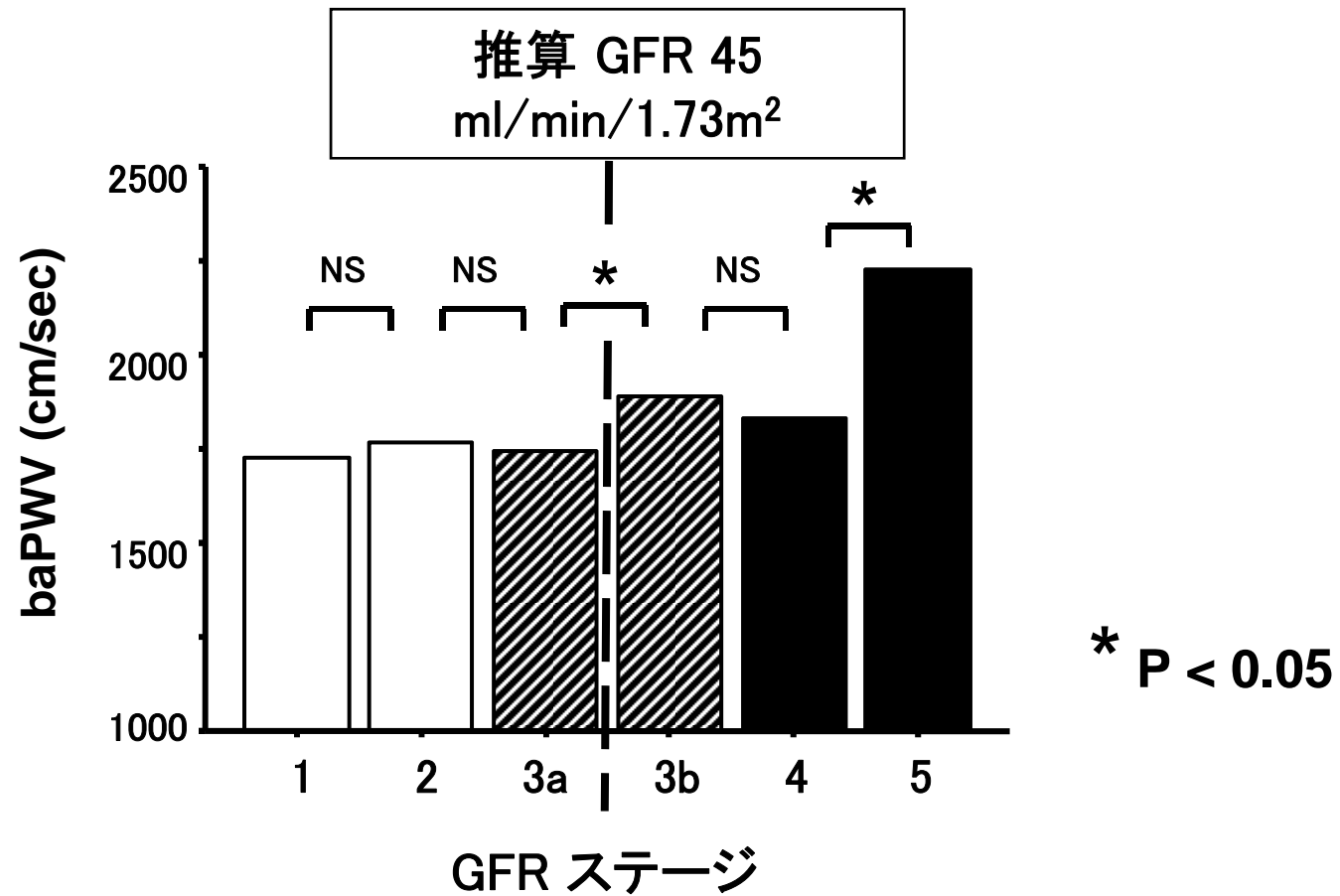
CKD診療ガイド2009.³⁾ より引用

図3

| | | | | アルブミン尿ステージ(mg/g) | | | | |
|---|-----|----------|--------|------------------|-------|--------|-------------|-------|
| | | | | A1 | | A2 | A3 | |
| | | | | 指摘・正常高値 | | 高値 | 非常に高値・ネフローゼ | |
| | | | | <10 | 10-29 | 30-299 | 300-1999 | ≥2000 |
| GFR ステージ (ml/min/1.73m ²) | G1 | 高値・指摘 | >105 | | | | | |
| | | | 90-104 | | | | | |
| | G2 | 軽度障害 | 75-89 | | | | | |
| | | | 60-74 | | | | | |
| | G3a | 軽度～中等度障害 | 45-59 | | | | | |
| | G3b | 中等度～重度障害 | 30-44 | | | | | |
| | G4 | 重度障害 | 15-29 | | | | | |
| | G5 | 腎不全 | <15 | | | | | |

Levey AS, et al. Kidney Int. 2011;80:17-28.¹¹⁾ より引用, 改変

図4



Nakagawa N, et al. Hypertens Res. 2008;31:193-201.⁷⁾ より引用, 改変

表1

| 臨床分類 | GFR ステージ (ml/min/1.73m ²) | アルブミン尿ステージ (mg/g) |
|-------|--|----------------------|
| 糖尿病 | G1 >90 | A1 <30 |
| 高血圧 | G2 60-89 | |
| 糸球体腎炎 | G3a 45-59 | A2 30-299 |
| 他の腎疾患 | G3b 30-44 | |
| 移植後 | G4 15-29 | A3 >300 |
| 不明 | G5 <15 | |

Levey AS, et al. Kidney Int. 2011;80:17-28.¹¹⁾ より引用, 改変

表2

| 分類 | 名称 | 原因 |
|--------|----------|------------------------|
| Type 1 | 急性心腎症候群 | 急性に心機能低下 →腎機能低下 |
| Type 2 | 慢性心腎症候群 | 慢性に心機能低下 →腎機能低下 |
| Type 3 | 急性腎心症候群 | 急性に腎機能低下 →心機能低下 |
| Type 4 | 慢性腎心症候群 | 慢性に腎機能低下 →心機能低下 |
| Type 5 | 2次性心腎症候群 | 全身性疾患の1症状として 心・腎が障害 |

Ronco C, et al. Eur Heart J. 2010;31:703-11C.¹²⁾ より引用, 改変