

CVD既往者におけるCKD

執筆者

田村 功一 先生

(横浜市立大学医学部 循環器・腎臓・高血圧内科学 主任教授)

Q & A

小林 一雄 先生

(内科クリニックこばやし)



田村先生



小林先生

今求められている健康寿命のさらなる延伸にとっての課題は、高血圧、糖尿病、脂質異常症、内臓脂肪型肥満などの生活習慣病とそれらにより引き起こされる認知症、脳心血管病(CVD)、慢性腎臓病(CKD)の克服である。これらの病態は互いに密接に関連し共通の病態基盤を有しており、一体的に“心血管腎臓病(病態連関病)”として捉えるべきである。また、高血圧に関して、依然として不十分とされる降圧治療の背景に、服薬アドヒアランスの不良、不適切な生活習慣とともに『Clinical inertia (臨床イナーシャ)』の存在も指摘されている。

そのような中、CVDの発症予防に加えて、すでに発症した患者における再発予防も重視し、ともに寿命の延伸(死亡率の改善)を重要な課題としている「脳卒中・循環器病対策基本法」案が平成30年12月10日の衆議院本会議において全会一致で可決され、「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」として成立し、令和元年12月1日に施行された。その後、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の流行によって作業が遅れていたが、基本法に規定された「循環器病対策推進基本計画」が令和2年10月27日に閣議決定された。

この基本計画では全体目標として、(1) CVDの予防や正しい知識の普及啓発、(2) 保健、医療および福祉にかかるサービスの提供体制の充実、(3) CVDの研究推進——の3つの目標を達成することにより、「2040年までに3年以上の健康寿命の延伸およびCVDの年齢調整死亡率の減少」を目指すとしている。今後各都道府県が、この基本計画に基づいた「循環器病対策推進計画」を策定・実行していくこととされており、都道府県の中にはCOVID-19への対応のために他の医療政策に人手を回す余裕のないところもあり、取り組みの地域差が懸念されるが、日本脳卒中学会や日本循環器学会では、都道府県に設置される循環器病対策推進協議会などを通じて、その策定を支援していく方針という。このように厚労省、学会、自治体、医師会などが密接に連携し、CVDの基盤的研究から国・自治体レベルでのCVDの対策などが包括的に推進することが期待されている。

一方、CKDは末期腎不全だけでなく、CVDの原因ともなり、源流に対する効率的な方策という面においてもCKD対策が重要であり、平成30年7月には厚生労働省健康局から、「腎疾患対策検討会報告書」が発出された。この報告書では、「CKDを早期に発見・診断し、良質で適切な治療を早期から

実施・継続することにより、CKD重症化予防を徹底するとともに、CKD患者（透析患者および腎移植患者を含む）のQOLの維持向上を図る」ことが全体目標とされており、今後10年間の日本の腎臓病対策はこの指針に基づき行われるとされている。

このように今後のCVD・CKD対策の展開から目が離せない状況である。そして、“心血管腎臓病（病態連関病）”とも密接に関係している臓器間ネットワークの重要性を念頭においての包括的アプローチを介した病態連関制御による“心血管腎臓病（病態連関病）”克服の実現のために、高血圧、CKD、CVDに対する適切なバランスのとれた治療がキーポイントのひとつと考えられる。

日本腎臓学会の「CKD診療ガイドライン2018」では、「**CQ5：CVDを伴うCKD患者に推奨される降圧薬は何か？**」において、「推奨：合併するCVDの種類やCKDステージにより、推奨される降圧薬やエビデンスの強さが異なる」としている¹⁾。

具体的には；

1) CKDステージG1～3a

- ・冠動脈疾患合併：ACE阻害薬、β遮断薬、ARBを推奨する（エビデンスグレードと推奨レベル：A1）
- ・心不全（収縮不全：HF_rEF）合併：ACE阻害薬、β遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRB）、ARBを推奨する（A1）
- ・心不全（拡張不全：HF_pEF）合併：ACE阻害薬、β遮断薬、MRB、ARBを提案する（C2）
- ・体液過剰による症状を認めた場合：利尿薬使用を提案する（Dなし）
- ・脳卒中（慢性期）、末梢動脈疾患：具体的な推奨は困難である（Dなし）

2) CKDステージG3b～5

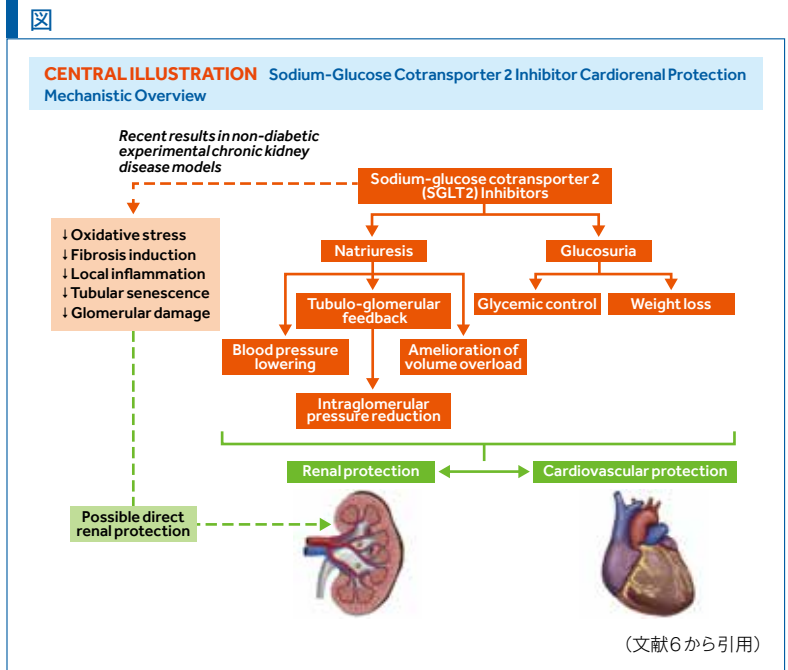
- ・冠動脈疾患合併：ACE阻害薬、ARBを提案する（C2）
- ・心不全（HF_rEF）合併：ACE阻害薬、ARBを提案する（C2）
- ・心不全（HF_pEF）合併：ACE阻害薬、ARBを提案する（D2）

- ・体液過剰による症状を認めた場合：利尿薬使用を提案する（Dなし）
- ・脳卒中（慢性期）、末梢動脈疾患：具体的な推奨は困難である（Dなし）
- ・RA系阻害薬による腎機能悪化や高カリウム血症に十分注意し、少量からの開始を推奨する（Dなし）

また、近年、CVD既往者におけるCKD治療薬、あるいは心血管腎臓病に対する病態連関制御薬としての可能性が注目されているのがSGLT2阻害薬であり、神奈川県内科医学会高血圧・腎疾患対策委員会など実地医家の先生方からの報告もなされている²⁾。また、著者らが行ったY-AIDA研究では、アルブミン尿を有する糖尿病性腎臓病患者に対してSGLT2阻害薬の投与によりアルブミン尿の減少が認められた。そしてアルブミン尿の減少には夜間就眠中よりも朝（起床後）の家庭血圧の改善の方が重要である可能性を示す結果が得られた³⁾。SGLT2阻害薬による家庭血圧改善作用と腎保護効果との関連性が示されたと同時に、同様な降圧作用を有するとされるSGLT2阻害薬と利尿薬とでは降圧を發揮する時間帯と臓器保護との関連に相違がある可能性も示唆されている³⁾。

SGLT2阻害薬は多面的な作用を介して心血管腎臓病改善効果をもたらす可能性が指摘されており、最近では、2型糖尿病の有無にかかわらず、慢性心不全や慢性腎臓病へ治療適応拡大の是非の検討目的にて複数の大規模臨床試験が行われている。例えば、SGLT2阻害薬ダパグリフロジン治療群は、2型糖尿病合併の有無にかかわらず、左室駆出率が低下した（LVEF40%以下）心不全患者を対象にDAPA-HF（Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure）試験が行われた。その結果、SGLT2阻害薬ダパグリフロジン治療群においては、心不全の悪化、または心血管疾患を原因とする死亡の26%低下（ $p < 0.0001$ ）が示された⁴⁾。この結果を受けて米国では心不全への適応拡大承認がされている。最近でもDAPA-HF試験同様にCKDステージ2～4、かつアルブミン尿

の増加がある患者を対象にした DAPA-CKD(Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in CKD)試験の結果が報告され、2型糖尿病の有無にかかわらず、SGLT2阻害薬の腎保護効果が示されている⁵⁾。このように、心血管腎臓病に対するSGLT2阻害薬の臨床的効果についての期待が高まっており、今後の展開から目が離せない状況である(図⁶⁾)。



文献 1) 日本腎臓学会CKD診療ガイド・ガイドライン改訂委員会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018. 東京: 東京医学社; 2018: 1-160.

2) Kobayashi K, et al. Diabetes Technol Ther, 2020 E-pub on Aug 13. doi: 10.1089/dia.2020.0165.

3) Kinguchi S, et al. Cardiovasc Diabetol, 2019 Aug 27; 18 (1): 110.

4) McMurray JJV, et al. N Engl J Med, 2019 Nov 21; 381(21): 1995-2008.

5) Heerspink HJL, et al. N Engl J Med, 2020 Oct 8; 383 (15): 1436-1446.

6) Zelniker TA, Braunwald E. J Am Coll Cardiol, 2020 Feb 4; 75 (4): 422-434.

Q & A

Q1 CKD症例における心臓カテーテル検査における造影剤についての注意点は？

A1 CKDステージG3a以降ではヨード造影剤による造影剤腎症を発症するリスクが高く、G3b以降ではさらにリスクが増える。いったん造影剤腎症が発症するとCKDステージを進行させる可能性があり、ヨード造影剤を用いる検査の必要性を十分考慮し、実施する場合も造影剤の投与量や事前の輸液療法などの予防措置を検討する必要がある。(「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018」参照)

Q2 非造影冠動脈CTによる冠動脈石灰化スコアの評価は有効か？

A2 腎機能を考慮し造影剤使用を避けたい場合、非造影冠動脈CTによる石灰化評価は有効な検査と考えられる。その定量評価はアガストスコアで表され、正常は0であり冠動脈疾患の可能性は低く、糖尿病症例であってもその後10年間のイベント発症リスクは極めて低い。0でない場合、<100が低リスク、100~400が中等度リスク、>400が高リスクとされており、運動負荷検査や造影冠動脈検査を実施するかの一つの目安とすることができる。非造影冠動脈CT検査はかなり以前から実施されているが、2020年3月に「糖代謝異常者における循環器病の診断・予防・治療に関するコンセンサスステートメント」で紹介されたこともあり、今後、多くの症例で冠動脈石灰化スコアの評価が行われエビデンスが蓄積されることが期待される。