

前文

高血圧と腎臓は相互に密接に関連し、高血圧の成因に腎臓は極めて重要な役割を果たす。一方、高血圧は腎障害を引き起こしてCKDの原因となり、いったんCKDが発症すると高血圧が重症化するという悪循環が形成される^a。そして軽度の腎機能低下や蛋白尿が心筋梗塞や脳卒中の大きなリスク因子であることが、欧米のみならず、日本でも明らかにされている^a。すなわち、CKD患者においては心不全を含めたCVD対策は、QOL維持向上および生命予後改善のために重要である。

改訂にあたり本章では、「高血圧治療ガイドライン2019」(JSH2019)^aとの整合性の確保に留意しながら進めた。CKD診療ガイドライン2018^bで取り上げたCQをもとに、「高血圧を伴うCKD患者に診察室血圧130/80 mmHg未満への降圧療法は推奨されるか?」「高血圧を伴う蛋白尿のないCKD患者にACE阻害薬/ARBは推奨されるか?」**について**CQとして取り上げ、SRを行った。また「高血圧患者においてCKDの発症を抑制する血圧管理」については新規のエビデンスが限られるため、別項として取り上げた。そして「心不全を合併するCKD患者における治療薬剤」も、CQとして取り上げるには現状ではデータが不足しているものの今後の重要な課題と考えられるため、別項として取り上げた。LVEFの保たれた心不全(HFpEF)についての有用なエビデンスは乏しいことから、LVEFの低下した心不全(HFrEF)を合併するCKD患者における治療薬剤について、現状の考え方を解説した。心不全治療の基本方針については、日本循環器学会(JCS)/日本心不全学会(JHFS)合同ガイドライン「2021年JCS/JHFSガイドラインフォーカスアップデート版急性・慢性心不全診療」も参照していただきたい^c。

JSH2019では、CKD合併高血圧における降圧療法について詳細な説明があり、そちらも参照していただきたい^a。高齢者高血圧については、本ガイドライン第14章を参照していただきたい。

参照すべき国際的ガイドラインとして、KDIGOが2021年に発表したガイドラインがあり、収縮期血圧120 mmHg未満を目指すことが提唱された^d。しかし、この推奨は自動診察室血圧(患者を1人静かな環境下(unattended)または医療従事者が部屋にいる環境下(attended)において、自動診察室血圧計により複数回測定した血圧(AOBP))を使用して積極的降圧療法の有用性を検討したSPRINT試験の結果に大きく影響を受けているため、日本人CKD患者への外的妥当性は今後の検討課題であることを解説した。過降圧にも注意が必要で、降圧による益と害のバランスを考慮し個別に判断することが求められる。また、本ガイドラインの対象患者はCKD患者であり、CKDに当てはまらない患者に関してはわが国のほかの各種ガイドラインを参照していただきたい。

参考文献

- a. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編. 高血圧治療ガイドライン2019, 日本高血圧学会, 2019. https://www.jpnh.jp/data/jsh2019/JSH2019_hp.pdf 2022.6.22 アクセス
- b. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018, 東京医学社, 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> 2022.10.25 アクセス
- c. 日本循環器学会/日本心不全学会. 2021年JCS/JHFSガイドラインフォーカスアップデート版急性・慢性心不全診療, 2021. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Tsutsui.pdf 2022.6.22 アクセス
- d. Foti KE, et al. *Kidney Int* 2021; 99: 686-95.

【解説要旨】 高血圧がCKD発症のリスク因子であることは、複数の観察研究で示されている。したがって、血圧管理によりCKD発症を予防することは、生命予後改善・医療費削減の観点からも重要である。しかしながら、CKD発症率を検討した高血圧に対する介入研究は限定的であり、本トピックに対するエビデンスは不十分であった。以上より、CKD発症抑制のための具体的な管理目標は不明ではあるが、多くの観察研究により、その有益性は明らかであると推測され、CKD非合併の高血圧患者の降圧治療においては、高血圧治療ガイドライン2019^aで推奨されている一般的な降圧目標値を準拠した食事療法、運動療法を含めた血圧管理を行うことが望まれる。

【解説】

高血圧と腎臓は互いに密接に関連している。長期間にわたり高血圧に曝露された腎血管は動脈硬化性の変化を起こし、腎実質の虚血性障害による線維化や糸球体硬化を介して腎機能障害を引き起こす。一方で、腎障害はNa排泄障害による体液量の増加、RA系の活性化、交感神経系の活性化を引き起こすことで、高血圧の発症・増悪に関与する。これらの悪循環を未然に防ぐために、血圧の管理は重要である。高血圧が新規のCKD発症リスクであり、長期的にはESKD発症のリスク因子となることは、多くのコホート研究で示され、その関連は明らかであるが、血圧に介入したRCTは限定的である¹⁻⁶。したがって、本項はエビデンスが乏しい領域であるが、最近の報告を加えたうえで、**CKD診療ガイドライン2018^b**を基本的には踏襲する形で作成した。平均観察期間10.3年、15万人規模の後ろ向きコホート研究では、腎機能正常者のI度高血圧患者を対象とし、血圧非管理群(140≤収縮期血圧≤159 mmHg, 90≤拡張期血圧≤99 mmHg)に対する血圧管理群(140/90 mmHg未満)のESKDのHRは、50歳未満で0.273、50歳以上で0.412であり、血圧管理によりESKDの発症が有意に抑制された可能性が示されている⁷。また、対象者数や地域は限定的だが、日本で行われた観察研究もある。平均観察期間4.8年、約500人の腎機能正常者を対象とした後ろ向きコホート研究では、主要評価項目であるCKDの新規発症率(eGFR<60 mL/分/1.73 m²または蛋白尿の出現)が、

血圧管理群と比較して血圧高値群が有意に高いという結果であった⁸。以上の結果から、エビデンスは十分とはいえないものの、血圧管理がCKD発症予防に有用である可能性が考えられる。

降圧の管理目標に関しては、2つのRCTがある。2型糖尿病患者を対象としたACCORD BP試験のサブ解析では、「通常」降圧群(収縮期血圧140 mmHg未満)と、「厳格」降圧群(収縮期血圧120 mmHg未満)では、中央値4.9年間の追跡後の時点では両群の腎機能に差はなかったと報告されている⁹。またSPRINT試験のfinal reportでは、追跡期間の中央値3.3年で、CVDリスクの高い患者を対象に「通常」降圧群(収縮期血圧140 mmHg未満)と「厳格」降圧群(収縮期血圧120 mmHg未満)に無作為に割りつけ、CKDのない患者群での層別解析においては、両群ともに腎死は観察されず、「厳格」降圧群の方が新規アルブミン尿の発症が少ない傾向にあることが観察されている。「厳格」降圧群においては、「eGFR 30%以上の減少」の発生率が有意に高かったことが報告されているが、その多くでAKIの程度は軽度であり、介入後1年以内に腎機能のほぼ完全な回復がみられていた¹⁰。さらに、SPRINT試験の複数のサブ解析では降圧による有害事象の評価がされている。「厳格」降圧群に割りつけられた腎機能正常者における平均動脈圧の推移とAKIの発生率(HR)については、平均動脈圧が20～39 mmHg低下した患者で2.10、平均動脈圧が40 mmHg以上低下した患者で6.22と、平均動脈圧低下が大きいほどAKIの発生率が増加し

ていた¹¹。また、高血圧治療で頻繁に観察される起立性低血圧(OH)と有害事象の関連については、「厳格」降圧群においてOHはAKIやCVDイベント、転倒、失神のリスクと関連しておらず、無症状のOHは積極的な降圧を避けるべき明確な禁忌にはならないとの結果であった¹²。このように、CKD発症予防の観点からの降圧目標値に関しては、現時点でエビデンスに基づいた推奨は難しく、今後のさらなる検討が望まれる。

AOBPのみならず、家庭血圧や24時間自由行動下血圧測定(ABPM)、夜間睡眠時血圧も重要であり、それらの血圧測定による高血圧の診断はCKD発症抑制のために有用である。家庭血圧のみ高値である仮面高血圧に関する前向きコホート研究では、ABPMにより診断された仮面高血圧患者の中央値8年の観察期間におけるCKD(eGFR<60 mL/分/1.73 m²)発症のORが2.2であり、正常血圧者に比べて有意にリスクが高かった¹³。正常血圧者における血圧変動に関する前向きコホート研究もある。正常血圧かつ腎機能正常の健常成人において、収縮期血圧140 mmHgの高血圧閾値に到達せずとも、収縮期血圧が経時的に上昇した群において、収縮期血圧が有意に変化しなかった群や低下した群と比較してCKD(eGFR<60 mL/分/1.73 m²)の発症リスクが有意に増加したことが報告されており、平均血圧の上昇そのものがCKD発症に関与することが示唆された¹⁴。これらの研究では、評価項目のCKDの定義は統一されておらず、蛋白尿の有無にかかわらずeGFR<60 mL/分/1.73 m²のみをCKDとしているものも含まれている点には留意しなければならない。

* * *

高血圧患者において血圧管理がCKD発症を抑制することは、複数の観察研究で支持する結果が得られている。一方で、現時点で主要な評価項目としてCKD発症率を検討した高血圧に対する介入試験は乏しく、高血圧治療ガイドライン2019^aで推奨されている、一般的な降圧目標値を参考に食事療法、運動療法を含めた血圧管理を行うことが望まれる。

参考文献

- a. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編. 高血圧治療ガイドライン2019, 日本高血圧学会, 2019.
- b. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018, 東京医学社, 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> 2022.10.25 アクセス

引用文献

1. Yano Y, et al. J Hypertens 2014 ; 32 : 2371-7.
2. Hirayama A, et al. Am J Hypertens 2015 ; 28 : 1150-67.
3. Lohr JW, et al. J Am Soc Hypertens 2015 ; 9 : 29-37.
4. Inker LA, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2015 ; 10 : 1575-84.
5. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ 1998 ; 317 : 703-13.
6. Tozawa M, et al. Hypertens 2003 ; 41 : 1341-5.
7. Lee CJ, et al. Hypertens 2018 ; 72 : 1285-93.
8. Maeda T, et al. J Hum Hypertens 2019 ; 33 : 873-8.
9. Berkowitz SA, et al. J Am Coll Cardiol 2018 ; 72 : 1214-23.
10. SPRINT Research Group. N Engl J Med 2021 ; 384 : 1921-30.
11. Magriço R, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2018 ; 13 : 73-80.
12. Juraschek SP, et al. Hypertension 2020 ; 75 : 660-7.
13. Mwasongwe S, et al. J Hypertens 2018 ; 36 : 1524-32.
14. Joo YS, et al. J Am Soc Nephrol 2020 ; 31 : 2133-44.

第2章 高血圧・CVD(心不全)

CQ 2-1

高血圧を伴うCKD患者に診察室血圧130/80 mmHg未満への降圧療法は推奨されるか？

【推奨】

〈CKDステージG1, 2〉

糖尿病(DM)合併：130/80 mmHg未満を推奨する【B1】。

DM非合併：蛋白尿A1区分は140/90 mmHg未満を【A1】，A2, 3区分は130/80 mmHg未満を推奨する【C1】。

〈CKDステージG3~5〉

DM合併：130/80 mmHg未満を提案する【C2】。

DM非合併：蛋白尿A1区分は140/90 mmHg未満(130/80 mmHg未満への降圧は益と害のバランスを考慮し個別に判断する)を【C2】，A2, 3区分は130/80 mmHg未満を提案する【C2】。

いずれの場合も、降圧強化に伴う低血圧やめまいなどに注意して適切な降圧管理を行うことを提案する【C2】。

【解説】

1. DM合併CKDステージG1, 2

対応するRCTは2編^{1,2}あり、降圧目標として130/80 mmHg未満を支持する。

ACCORD試験¹では、2型糖尿病4,733例(血清Cr濃度1.5 mg/dL以上および蛋白尿が1 g/24時間以上の症例は除外)が、収縮期血圧目標値により積極的降圧群(<120 mmHg)と対照群(<140 mmHg)にランダムに割り当てられた。対照群(目標収縮期血圧<140 mmHg)と比較し、積極的降圧群(<120 mmHg)では、冠動脈疾患発症抑制効果は認められなかったが、脳血管障害およびアルブミン尿が有意に減少した。一方で、積極的降圧群では、腎機能低下が認められた。J-DOIT3試験²では、2型糖尿病2,542例において、血糖、血圧、脂質を厳格にコントロールした強化治療群(到達血圧123/71 mmHg)で、対照群(到達血圧129/74 mmHg)と比べ、全死亡・冠動脈疾患イベントは有意差を認めなかったが、脳血管障害および糖尿病性腎症の進展が抑制された。わが国におけるRCT(J-Case研究)のサブ解析³では、4,553例が対象で、DM合併例1,958例を含んでいたが、130/80 mmHg未満で脳血管障害を含めたCVDの発症が少ないことが報告されている。そのほか、わが国における高血圧症およびDM合併例を対象と

した観察研究⁴でもイベント発症前の血圧 \geq 130/80 mmHgと比較し、イベント発症前血圧<130/80 mmHgの群で有意にCVD発症が抑制された。

13編のRCTを対象としたメタ解析⁵では、収縮期血圧<130 mmHgで脳血管障害が減少することが明らかになったが、有害事象が増大することも示されており、そのほかの2編^{6,7}のメタ解析においても脳血管障害の抑制を認めた。

以上から、130/80 mmHg未満への降圧による冠動脈疾患やESKD進展抑制については明らかでないものの、わが国は欧米と異なり脳血管障害が多く、DMは脳血管障害のリスク因子であることを考慮し、CKDステージG1, 2のDM合併CKDでは、130/80 mmHg未満への降圧を推奨する。

2. DM非合併CKDステージG1, 2

対応するRCTは2編^{8,9}あり、降圧目標として130/80 mmHg未満を支持する。

ラクナ梗塞既往症例を対象としたSPS3試験⁸では、対照群(到達収縮期血圧138 mmHg)と比較し、積極的降圧群(127 mmHg)で有意に脳出血イベントが減少した。SPRINT試験⁹では、DMを合併せず、収縮期血圧130 mmHg以上180 mmHg以下の9,361例を対象に対照群(到達収縮期血圧136.2 mmHg)と比べ、

積極的降圧群(121.4 mmHg)でCVDや全死亡の低下が確認された。しかし、ESKD進展抑制は示されず、むしろ厳格な降圧管理によるAKIの増加が認められた。cumulative joint modelsを用いたSPRINT試験のpost hoc分析¹⁰においては、積極的降圧群による有益は有害事象に相殺される可能性があることが報告されている。

メタ解析¹¹では、到達収縮期血圧<130 mmHgで、非DM例で有意な全死亡抑制効果が認められた(P=0.03)。冠動脈疾患も抑制される傾向が認められた(P=0.055)。

わが国の特定健診データを用いた29～74歳を対象とした141,514例の観察研究¹²では、蛋白尿陽性症例で収縮期血圧 ≥ 134 mmHg、蛋白尿陰性症例では ≥ 141 mmHgで有意にCKDステージG3以上へ進展することが示された。また、対象CKDステージは異なる(非DM、GFR 20～65 mL/分/1.73 m²の1,094例)が、AASK試験¹³およびその長期コホート研究¹⁴では、尿蛋白Cr比>0.22 g/gCrで、厳格降圧群で複合腎アウトカム(血清Cr値2倍化、ESKD、死亡)が有意に低下した。11のRCT 9,287例が解析対象としたメタ解析¹⁵でも蛋白尿を有する群で積極的降圧により腎イベントを抑制された。さらに、9つのRCT 8,127例を対象としたメタ解析¹⁶でも積極的降圧群が通常降圧群に比して、尿蛋白1 g/日以上患者において腎機能低下リスク抑制に効果がある傾向が認められた。

以上から、CKDステージG1、2のDM非合併CKDでは、蛋白尿A1区分の症例は140/90 mmHg未満、A2、3区分の症例は、130/80 mmHg未満を推奨する。

3. DM合併CKDステージG3～5

対応するRCTやメタ解析はなく、降圧目標として130/80 mmHg未満を支持する結果は得られていないが、RCTのサブ解析やコホート研究においてはCVDおよびESKD抑制効果がみられている。日本、香港の2型糖尿病566例が解析の対象となったORIENT試験のpost hoc解析(尿アルブミン/Cr比>300 mg/g Crおよび血清Cr値が女性1.0～2.5 mg/dL、男性で1.2～2.5 mg/dLの患者)¹⁷では、収縮期血圧 \leq

130 mmHgの群と比べ、 ≥ 131 mmHgの群では腎イベントが増加することが報告され、CKDステージG4、5でDM合併例が61.4%の症例を対象としたCRIC研究¹⁸では、120/80 mmHg未満で有意にCVDが抑制され、平均eGFR 45.0でDM合併例が48.4%の症例を対象とした別の研究¹⁹では、DMの有無にかかわらず収縮期血圧 ≥ 130 mmHgの群でESKDおよびeGFR 50%低下からなる腎アウトカムの増加と関連していた。一方、IDNT試験のサブ解析(血清Cr値が女性1.0～3.0 mg/dL、男性1.2～3.0 mg/dLの患者)²⁰では、収縮期血圧121 mmHgまでの降圧でCVD抑制効果を認めたものの、さらなる降圧ではCVDがむしろ増大した。さらに、台湾の2,131例のCKDステージG3、4を対象としたコホート研究²¹でも、DM合併例において、収縮期血圧111～120 mmHgと比較し、96～110 mmHgでCVDおよびESKDの有意な増加があり、Jカーブが認められた。

以上から、CKDステージG3～5のDM合併CKDでも、130/80 mmHg未満への降圧を提案する。

4. DM非合併CKDステージG3～5

降圧目標として130/80 mmHg未満を支持するRCTは2編^{13,22}ある。いずれも蛋白尿を伴う症例でESKD抑制効果が示された一方、CVD抑制効果は明らかになっていない。DMや高度蛋白尿(尿蛋白/Cr>2.5 g/gCr)などは除外された拡張期血圧が95 mmHg以上でGFRが20～65 mL/分/1.73 m²の患者を対象としたAASK試験¹³およびその長期コホート研究¹⁴では、尿蛋白Cr比>0.22 g/gCrの群で、積極的降圧により複合腎アウトカム(血清Cr値2倍化、ESKD、死亡)の有意な低下が確認された。もう1つのRCTであるMDRD試験(Study 1: GFR 25～55 mL/分/1.73 m², Study 2: GFR 13～24 mL/分/1.73 m²)²²およびそのサブ解析²³や長期コホート研究²⁴から、蛋白尿が1 g/日以上症例では、平均血圧 ≤ 107 mmHg(140/90 mmHg相当)よりも、 ≤ 92 mmHg(125/75 mmHg相当)でGFR低下速度が抑制され、ESKDへの進展が抑制された。一方、前述のメタ解析¹⁵の結果においても蛋白尿を有する群で積極的降圧により腎イベントが抑制されることが示された。

CKDにおける積極的脂質低下療法の有効性を検討したSHARP試験の追加解析²⁵では、CVDの既往がない症例で、収縮期血圧<130 mmHgへの降圧がCVD抑制につながることを示された。さらに、SPRINT試験のCKD症例における追加解析²⁶では、収縮期血圧<120 mmHgを目指した厳格降圧療法(到達血圧123.3/66.9 mmHg)が有意に全死亡を抑制し、心血管死も抑制する傾向がみられた。一方、eGFR別に解析されたpost hoc分析の報告²⁷では、eGFR<45のCKD患者では積極的降圧群において心血管複合アウトカム減少の効果は少なくなり、AKIなどの有害事象が増えるとも報告されている。しかしながら、SPRINT試験のCKD発症患者における症例対照研究²⁸では、厳格降圧療法において腎障害バイオマーカーの上昇はなく、むしろ低下傾向であり腎障害ではなく、腎血流変化を反映している可能性があることが報告されている。eGFR 0～60 mL/分/1.73 m²もしくは蛋白尿を有する高血圧患者3,230例を対象としたCSPPTのサブ解析²⁹があり、CKDステージG3もしくは尿蛋白を有する症例で、血圧<130/80 mmHg未満に管理することで、血圧135～140/80～90 mmHgの群と比較して初発脳卒中リスクが低減することが示された。これらの結果から、中等度CKD患者ならば、積極的降圧によるCVD発症抑制効果を期待できる。わが国における多施設前向きコホート研究であるeGFR 10～59 mL/分/1.73 m²を対象としたCKD-JAC研究³⁰では、収縮期血圧≥140 mmHgの群と比し、<140 mmHgの群で、RRT開始もしくはeGFR 50%低下からなる腎イベントが有意に抑制されることが報告されている。また、降圧下限値に関する報告は非常に少ないが、わが国における前向きコホート研究であるGON-RYO研究³¹では、110/70 mmHg未満で脳血管障害を含むCVDやRRT導入前の死亡が増加している。

以上から、蛋白尿A1区分では140/90 mmHg未満を、蛋白尿A2、3区分では130/80 mmHg未満を降圧目標として提案する。

KDIGO Clinical Practice Guideline 2021から非透析CKD患者の血圧管理に関してアップデートが公表された^{32,33}。そのなかでは、**AOBPの診察室血**

圧にて許容される場合、収縮期血圧<120 mmHgを提案する」と記載された。用いられているAOBPは、患者が医療機関内の医療従事者がいない1人静かな環境下(unattended)または医療従事者が部屋にいる環境下(attended)で、自動的に3回続けて血圧を測定するようにプログラムされた自動血圧計を用いて測定した血圧値である。KDIGOガイドラインでは、AOBP測定をunattendedおよびattendedの順序を無作為化した研究に限定した解析では、その差は著しく小さいと解説されている³²。わが国ではAOBPは場所の確保などの問題もあり、ほとんど普及しておらず、家庭血圧測定が高血圧治療ガイドライン2019でも推奨されている^a。日本高血圧学会の日本版SPRINT研究検討ワーキンググループから、家庭血圧、AOBP、および通常実施されている方法による診察室血圧値との比較(COSAC研究)が報告されており³⁴、AOBPと家庭血圧は全体の平均値が近似しているものの、互いの値がかなり異なっており、特に収縮期血圧では相関係数(r値)が0.1未満であることから、家庭血圧からAOBPを、反対にAOBPから家庭血圧を推定することはほぼ不可能であると考えられた。また、通常実施されている方法により測定された診察室血圧とAOBPの値は、相関が比較的高かった(r値0.73以上)が、通常の診察室血圧は、AOBPに比べて平均で11/4 mmHg高い値(女性では男性より差がさらに3 mmHgほど広がる)になることが示された。そのほかにも、AOBPに比して非AOBPでの診察室血圧が高めになる報告^{35,36}がなされている。以上のことから、わが国の日常診療に適用できるかは今後も慎重な検討が必要と考えられる。また、本ガイドラインの対象患者はCKD症例であり、CKDに当てはまらない症例に関してはわが国のほかの各種ガイドラインを参照していただきたい。

文献検索

データベース：

期間：○年○月○日～○年○月○日

検索式：

参考文献

- a. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編. 高血圧治療ガイドライン2019, 日本高血圧学会, 2019.

引用文献

1. ACCORD Study Group. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1575-85.
2. Ueki K, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 ; 12 : 951-64.
3. Ogihara T, et al. *Hypertens Res* 2009 ; 32 : 248-54.
4. Kawamori R, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2009 ; 83 : 241-8.
5. Bangalore S, et al. *Circulation* 2011 ; 123 : 2799-810.
6. Emdin CA, et al. *JAMA* 2015 ; 313 : 603-15.
7. McBrien K, et al. *Arch Intern Med* 2012 ; 172 : 1296-303.
8. SPS3 Study Group. *Lancet* 2013 ; 382 : 507-15.
9. SPRINT Research Group. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 2103-16.
10. Rueda-Ochoa OL, et al. *J Hypertension* 2019 ; 37 : 1058-69.
11. Thomopoulos C, et al. *J Hypertens* 2017 ; 35 : 922-44.
12. Hirayama A, et al. *Am J Hypertens* 2015 ; 28 : 1150-6.
13. Wright JT Jr, et al. *JAMA* 2002 ; 288 : 2421-31.
14. Appel LJ, et al. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 918-29.
15. Lv J, et al. *CMAJ* 2013 ; 185 : 949-57.
16. Tsai WC, et al. *JAMA Intern Med* 2017 ; 177 : 792-9.
17. Imai E, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2016 ; 31 : 447-54.
18. Bansal N, et al. *Kidney Int* 2016 ; 90 : 1348-56.
19. Anderson AH, et al. *Ann Intern Med* 2015 ; 162 : 258-65.
20. Berl T, et al. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 2170-9.
21. Chiang HP, et al. *Am J Hypertens* 2014 ; 27 : 1396-407.
22. Klahr S, et al. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 877-84.
23. Peterson JC, et al. *Ann Intern Med* 1995 ; 123 : 754-62.
24. Sarnak MJ, et al. *Ann Intern Med* 2005 ; 142 : 342-51.
25. Herrington W, et al. *Hypertension* 2017 ; 69 : 314-22.
26. Cheung AK, et al. *J Am Soc Nephrol* 2017 ; 28 : 2812-23.
27. Obi Y, et al. *J Intern Med* 2018 ; 283 : 314-27.
28. Zhang WR, et al. *Ann Intern Med* 2018 ; 169 : 610-8.
29. Li Y, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2018 ; 33 : 409-17.
30. Inaguma D, et al. *Clin Exp Nephrol* 2017 ; 21 : 446-56.
31. Yamamoto T, et al. *Clin Exp Nephrol* 2015 ; 19 : 878-86.
32. KDIGO Blood Pressure Work Group. *Kidney Int* 2021 ; 99(3S) : S1-87.
33. Tomson CRV, et al. *Ann Intern Med* 2021 ; 174 : 1270-81.
34. Asayama K, et al. *Hypertens Res* 2019 ; 42 : 1726-37.
35. Agarwal R. *J Am Heart Assoc* 2017 ; 6 : e004536.
36. Drawz PE, et al. *JAMA Intern Med* 2020 ; 180 : 1655-63.

* * *

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

第2章 高血圧・CVD(心不全)

CQ 2-2

高血圧を伴う蛋白尿のないCKD患者にACE阻害薬/ARBは推奨されるか？

【推奨】 高血圧を伴う蛋白尿のないCKD患者においては、DM合併の有無にかかわらず、ACE阻害薬/ARBがCVDイベントおよび腎予後を改善させるという十分なエビデンスはない【Cなし】。

【解説】

ACE阻害薬とARBは、DM合併の有無やCKDステージにかかわらずESKD進展および全死亡を抑制することが、複数のメタ解析^{1,2}とRCT^{3~8}で報告されている。一方、DM非合併CKDのA1区分に関するRCTは少なく、CKD診療ガイドライン2018^aではALLHAT試験⁹の結果に基づきACE阻害薬/ARB、Ca拮抗薬、利尿薬を横並びで推奨薬とした。今回、高血圧を伴う蛋白尿のないCKD患者(A1区分：尿蛋白/Cr比0.15 g/gCr未満または尿アルブミン/Cr比30 mg/gCr未満)にACE阻害薬/ARBが推奨されるか、新たにSRを行い評価した。アウトカムの設定については、益として①総死亡の減少、②脳心血管イベントの減少、③腎予後(血清Cr倍化またはESKD)の改善、④微量アルブミン尿への進行抑制、害として⑤AKI発症の増加、⑥過降圧の増加、⑦高カリウム血症の増加、とした。

DMの合併の有無にかかわらずA1区分に相当する研究を検索したが、DM合併CKDにおいて蛋白尿のない(A1区分)患者のみを対象とした研究は抽出されなかった。蛋白尿のないDM非合併CKD患者において、ACE阻害薬/ARBのCVDイベント抑制および腎予後について検討したRCTが前者で1つ、後者で2つ抽出されたが、いずれもALLHAT試験、AASK試験のpost-hoc解析またはサブ解析であり、前回ガイドライン以降の新たなRCTや観察研究は抽出されなかった。ALLHAT試験では蛋白尿に関する記載がなく、厳密には研究対象が「蛋白尿のないCKD患者」とはいえず、非直接性に問題があるが、**従来のガイドライン**にて「蛋白尿のない患者を対象とした研究」として扱われているため、今回も同様に扱った。CVDイベント抑制についてはALLHAT試験のpost-hoc解析¹⁰にて、eGFR60 mL/分/1.73 m²未満のDM

非合併高血圧患者を対象に、ACE阻害薬(リシノプリル)とCa拮抗薬(アムロジピン)またはサイアザイド系利尿薬(クロルタリドン)を比較しているが、CVDイベント発症率においてACE阻害薬の優位性は示されなかった(RR 1.098, 95%CI 0.992 ~ 1.214)。また同試験では、腎予後(50%以上のGFR低下またはESKDの複合)についても検討しているが、同じくACE阻害薬の優位性は示されなかった(RR 1.013, 95%CI 0.724 ~ 1.418)¹¹。高血圧性腎硬化症患者を対象にしたAASK試験のサブ解析¹²では、ACE阻害薬(リシノプリル)とCa拮抗薬(アムロジピン)を比較し、腎予後(50%以上のGFR低下、25 mL/分/1.73 m²以上のGFR低下、ESKDおよび全死亡の複合)を検証しているが、やはり、ACE阻害薬の優位性は示されなかった(RR 1.56, 95%CI 0.861 ~ 2.824)。また両試験を統合し、エビデンス総体として扱った場合、対照群と比較してACE阻害薬で有意に腎予後が悪化した(4.5% vs. 6.4%, RR 1.42, 95%CI 1.086 ~ 1.846)。なお、アウトカムとしてAKI発症、過降圧、高カリウム血症の有害事象につき評価できる研究は抽出されなかった。

微量アルブミン尿あるいは蛋白尿のあるDM合併CKD患者におけるACE阻害薬/ARBの腎保護に関するエビデンスは豊富に存在し、腎不全進行抑制に関する有効性・優位性が示されているが、一方で、蛋白尿のないCKD患者においては、DM合併の有無にかかわらず、ACE阻害薬/ARBの優位性を示すエビデンスが十分ではなく「推奨なし」とした。また、蛋白尿のないDM非合併CKD患者において、ACE阻害薬/ARBを使用する際には腎予後を悪化させる可能性に十分注意する必要がある。

CKD患者への推奨降圧薬

前述のように、微量アルブミン尿あるいは蛋白尿のあるDM合併CKDにおけるACE阻害薬/ARBの腎保護に関するエビデンスは多く、またDM非合併CKDにおいても微量アルブミン尿または蛋白尿を示す場合には、ACE阻害薬/ARBの有効性・優位性が示されている^{a~c}ことから、それらについては従来通り、ACE阻害薬/ARBを第1選択として推奨する。一方で、DM合併の有無にかかわらず、蛋白尿のないCKD患者においてはCa拮抗薬や利尿薬に対してACE阻害薬/ARBの優位性を示すエビデンスが現段階では十分ではなく、患者状況に応じて、適切な降圧薬を選択し血圧管理することを推奨する。ACE阻害薬/ARBはいずれの病態においても第1選択となり得るが、CKDステージG4~5や75歳以上の高齢者においては、開始直後や脱水・腎虚血が想定される状況、利尿薬やNSAIDsとの併用時には、腎機能悪化や高カリウム血症を助長する可能性があるため、十分な経過観察とともに、これらの出現時には速やかな減量・中止を検討する。MRAとARNIについては、CKD患者における降圧薬としても期待されるが、現段階ではエビデンスが十分ではなく今後の課題である。

本CQにおけるSRおよび、高血圧治療ガイドライ

ン2019^b、KDIGO 2021^cの各ガイドラインにおける該当記述も踏まえ、CKD患者における推奨降圧薬としては、CKD診療ガイドライン2018、旧第4章CQ4-表2を踏襲しつつ若干の修正を加え、DM合併の有無にかかわらず、尿蛋白の有無を参考に降圧薬の選択を検討することとした(表1)^a。高齢者(75歳以上)における推奨降圧薬については、本ガイドラインの第14章も参照していただきたい。

文献検索

データベース：PubMed

期間：1990年1月~2021年7月

検索式：["renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR "renal insufficiency"[Title/Abstract] OR "chronic kidney disease"[Title/Abstract] OR "CKD"[Title/Abstract]) AND ("Hypertension"[MeSH Terms] OR "Hypertension"[Title/Abstract] OR "Hypertensive"[Title/Abstract] OR "Diabetes Mellitus"[MeSH Terms] OR "Diabetes Mellitus"[Title/Abstract] OR "Diabetes"[Title/Abstract]) OR ("Diabetic Nephropathies"[MeSH Terms] OR "Diabetic Nephropathy"[Title/Abstract] OR "diabetic kidney disease"[Title/Abstract] OR "DKD"[Title/Abstract])) AND ("Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors"[MeSH Terms] OR "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors"[Pharmacological Action] OR "angiotensin converting enzyme inhibitor*"[Title/

表1 CKD患者への推奨降圧薬

CKD ステージ	75歳未満		75歳以上
		蛋白尿(+)	
G1 ~ 3	第1選択薬	ACE阻害薬, ARB	75歳未満と同様
	第2選択薬	Ca拮抗薬(CVDハイリスク) サイアザイド系利尿薬(体液貯留)	
G4, 5	第1選択薬	ACE阻害薬, ARB	Ca拮抗薬
	第2選択薬(併用薬)	Ca拮抗薬(CVDハイリスク) 長時間作用型ループ利尿薬(体液貯留)	

蛋白尿(-)：尿蛋白/Cr比 0.15 g/gCr未満，または尿アルブミン/Cr比 30 mg/gCr未満(A1区分)

蛋白尿(+): 尿蛋白/Cr比 0.15 g/gCr以上，または尿アルブミン/Cr比 30 mg/gCr以上(A2, 3区分)

- ・降圧薬の選択は、DMの有無にかかわらず、蛋白尿の有無を参考に検討する
- ・蛋白尿(+)の第3選択薬(2剤目の選択薬)として、利尿薬またはCa拮抗薬を考慮する
- ・蛋白尿(-)の第2選択薬は、ACE阻害薬とARBの併用を除く2剤または3剤を組み合わせる
- ・CKDステージG4, 5でのACE阻害薬, ARB投与は少量から開始し、腎機能悪化や高カリウム血症などの副作用出現時は、速やかな減量・中止またはCa拮抗薬への変更を推奨する
- ・75歳以上のCKDステージG4, 5でCa拮抗薬のみで降圧不十分な場合は、副作用に十分注意しながらACE阻害薬, ARB, 利尿薬を併用する(本ガイドライン第14章を参照)

(参考文献a, 改変)

Abstract] OR "ace inhibitor*" [Title/Abstract] OR "ACEI" [Title/Abstract] OR ("Angiotensin Receptor Antagonists" [MeSH Terms] OR "Angiotensin Receptor Antagonists" [Pharmacological Action] OR "angiotensin receptor antagonist*" [Title/Abstract] OR "angiotensin ii receptor blocker*" [Title/Abstract] OR "ARB" [Title/Abstract])) AND ("clinical study" [Publication Type] OR "clinical trial" [Publication Type] OR "controlled clinical trial" [Publication Type] OR "meta analysis" [Publication Type] OR "multicenter study" [Publication Type] OR "observational study" [Publication Type] OR "randomized controlled trial" [Publication Type]) AND 1990/01/01:2021/07/31 [Date - Publication] AND ("english" [Language] OR "japanese" [Language])」

参考文献

- a. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018, 東京医学社, 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> 2022.10.25 アクセス

- b. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編. 高血圧治療ガイドライン2019, 日本高血圧学会, 2019.
c. KDIGO Blood Pressure Work Group. *Kidney Int* 2021 ; 99(3S) : S1–87.

引用文献

1. Xie X, et al. *Am J Kidney Dis* 2016 ; 67 : 728–41.
2. Nistor I, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2018 ; 33 : 12–22.
3. Brenner BM, et al. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 861–9.
4. Kurokawa K, et al. *Clin Exp Nephrol* 2006 ; 10 : 193–200.
5. Lewis EJ, et al. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 851–60.
6. Kent DM, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1959–65.
7. Hou FF, et al. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 131–40.
8. Hsu TW, et al. *JAMA Intern Med* 2014 ; 174 : 347–54.
9. Whelton PK, et al. *Arch Intern Med* 2005 ; 165 : 1401–9.
10. Mahboob R, et al. *Ann Intern Med* 2006 ; 144 : 172–80.
11. Mahboob R, et al. *Arch Intern Med* 2005 ; 165 : 936–46.
12. Agodoa LY, et al. *JAMA* 2001 ; 285 : 2719–28.

2-2

心不全を合併するCKD患者における治療薬剤

【解説要旨】 CKDではCVDが重要な死亡原因であり、そのなかでも心不全が最も多いCVDであることが報告されている。なお、CKD診療ガイドライン2018^aでは、高血圧を合併するCKD患者において、さらに各CVDを合併した場合の降圧薬について述べられていたが、前述のように近年、心不全治療が劇的に変化してきており、治療薬が次々に登場してきているため、特に心不全治療薬について述べることにする。これらの薬剤に関して多くのエビデンスが出されており、CKDステージG3までの患者は、ほとんどのstudyに含まれている。一方、進行したCKDステージでのエビデンスは不十分である。したがって、CKDステージG3までの患者の治療に関しては日本循環器学会のガイドライン^bに準拠することとし、CKDステージG4, 5における心不全治療薬のエビデンスについて文献検索を行い、検討を行った(表2)。なお、HFpEFに関しては、循環器領域において有用なエビデンスが示されたものはほとんどなく、ここではHFrEFを対象とした解説を行うこととした。

表2 CKDステージG4, 5における心不全治療薬の推奨クラスおよびエビデンスレベル

	CKD G4, 5	
	推奨クラス	エビデンスレベル
ACE-I/ARB	2	C
β遮断薬	2	B
MRA	なし	C
SGLT2阻害薬	2	C
ARNI	2	C
イブブラジン	なし	D

【解説】

1. ACE阻害薬/ARB : [C2]

CKDステージG4, 5においても生命予後の観点から、ACE阻害薬もしくはARBの使用を提案するが、これらの薬剤の投与による腎機能低下や高カリウム血症などの有害事象に十分留意する必要があると考えられる。

心不全を合併したCKDステージG4, 5の患者を対象としたACE阻害薬またはARBを用いたRCTは存在せず、報告は観察研究に限られていた。GFRでの腎機能の評価はされていなかったが、血清Cr値>3mg/dLで虚血性心疾患を有するHFrEF患者において、ACE阻害薬投与群で死亡は有意に低下を認めた(HR 0.63, 95%CI 0.48 ~ 0.84)と報告されていた¹。また、CKDステージG4, 5に該当するHFrEF患者において、ACE阻害薬かARBのいずれかの使用、または、その併用による全死亡に対する効果をみた研究は3つ存在し、うち1つでは有意に死亡リスクの低下を認め(HR 0.76, 95%CI 0.67 ~ 0.86)²、もう1つでは低下傾向にあったが(HR 0.76, 95%CI 0.550 ~

1.050)³、残りの1つでは有効性は認めなかった⁴。全死亡と心不全入院の複合、CVD死亡についても検討がなされているが、これらに関して有効性は認められなかった^{3,4}。また、HFrEF患者におけるRA系阻害薬の腎保護効果に関する有用なエビデンスは存在しなかった。

2. β遮断薬 : [B2]

CKDステージG4, 5を対象としたRCTは存在しないものの、ほかのCKDステージの患者と同様に、β遮断薬は生命予後の改善やCVDイベントを減らす可能性があると考えられるが、心不全の生命予後に関してエビデンスのあるβ遮断薬はカルベジロール、ビソプロロール、メトプロロールの3種類の薬剤のみであることに注意すべきである。

心不全を合併したCKDステージG4, 5の患者を対象とした、β遮断薬を用いたRCTやメタアナリシス解析は存在しなかった。主要なRCTのサブ解析やそれらを含むメタアナリシスでCKDステージG4, 5の患者が解析に含まれていたものが3つ存在したが、

全体に占めるその割合が非常に少なく、CKDステージG1～3、透析患者のみならず非CKD患者も含んで解析が行われていた⁵⁻⁷。これらの研究では、すべての患者で解析すると全死亡やCVD死亡はβ遮断薬使用群で有意に低下するという結果であったが、このうち1つの研究では、CKDステージG4 197名、G5 1名を含む1,116名のeGFR<45 mL/分/1.73 m²の群での解析が行われており、β遮断薬の使用の有無により、全死亡、CVD死亡に関して有意な効果は認められないという結果であった⁵。ただし、患者数がかなり少ないことや、ほとんどがCKDステージG4であることから、この結果からはCKDステージG4, 5におけるβ遮断薬の有用性は判断できないと考えられた。また、拡張型心筋症を合併する透析患者におけるRCTが1つ存在し、この研究結果では、β遮断薬の投与は総死亡(HR 0.51, 95%CI 0.32～0.82)、入院(HR 0.44, 95%CI 0.25～0.77)、CVD死亡(HR 0.32, 95%CI 0.18～0.57)を有意に減少させた⁸。また、心不全を合併したCKDステージG4, 5の患者を対象としたコホート研究は3つ存在した⁹⁻¹¹。1つの研究⁹では、CCr<30 mL/分をカットオフに腎機能別に分析されていたが、この群には全6,427名のうちの466名しか含まれておらず、β遮断薬の使用は全死亡に影響を与えないという結果であった。また、高齢CKD患者を対象とした研究¹⁰では、eGFR<30 mL/分/1.73 m²の群(β遮断薬使用358名、β遮断薬非使用358名)で、β遮断薬の使用は有意に死亡を減少させるという結果であった。(HR 0.55, 95%CI 0.41～0.73)。さらに別の大規模コホート研究¹¹ではeGFR<30 mL/分/1.73 m²の患者において、β遮断薬の使用は、全死亡(HR 0.85, 95%CI 0.75～0.96)、CVD死亡(HR 0.81, 95%CI 0.71～0.93)は有意に減少させていた。また、β遮断薬に関しても、HFrEF患者におけるRA系阻害薬の腎保護効果に関する有用なエビデンスは存在しなかった。

3. MRA【Cなし】

現状の有益性のエビデンスと高カリウム血症などのリスクを勘案すると、CKDステージG4, 5ではMRAの使用の有益性は現在のところ明らかではない。

心不全を合併したCKDステージG4, 5の患者を対象としたMRAを用いたRCTやメタアナリシス解析は存在しなかった。CKDステージG5の患者のみを対象としたpropensity scoreを用いたコホート研究¹²が存在したが、この結果ではMRA使用群において、全死亡(HR 1.35, 95%CI 1.24～1.46)および心不全入院(HR 1.35, 95%CI 1.08～1.67)が有意に増加しており、CVD死亡(HR 0.97, 95%CI 0.68～1.37)に関しては有意差がないという結果であった。また、CKDステージG4, 5を含むeGFR<45 mL/分/1.73 m²の群で解析されたコホート研究¹³の結果では、MRAにより、全死亡、心不全再入院は減少しないという結果であった。また、別のコホート研究¹⁴では、CKDステージG4, 5でサブグループ解析されているが、この群では、MRAの使用は生存率を改善させないという結果であった。一方、心不全患者を対象とした研究ではないが、2型糖尿病とCKDを合併した患者を対象としたMRAを用いた2つのRCT(FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD)の統合解析(FIDELITY)が行われている。この研究には、CKDステージG4を含んだeGFR<45 mL/分/1.73 m²の患者が33.7%含まれていたが、心不全入院を有意に減少させることが報告されている(HR 0.78, 95%CI 0.66～0.92)¹⁵。また、透析患者では、MRAの使用により総死亡、CVD死亡が減少するというメタアナリシスの結果が示されている¹⁶。

臨床的には、特にCKDステージG4, 5では、MRAの使用による高カリウム血症の問題と、腎機能への影響が問題となってくることである。CKDではMRAの使用は高カリウム血症の発現を有意に増加させるという報告^{17, 18}も出されている。腎機能に関しては、影響を与えなかったという報告^{19, 20}や、悪化させたという報告^{21, 22}があり、前述の2型糖尿病とCKDを合併した患者を対象としたMRAを用いたRCTの統合解析では、CKDステージG4まででは腎保護効果が示されている¹⁵。これらの結果を踏まえるとMRAの腎保護効果は、はっきりしないと考えられる。

4. SGLT2阻害薬【C2】

CKDステージG4, 5におけるSGLT2阻害のHFrEF

に対する効果は現時点ではeGFR 20~30 mL/分/1.73 m²のエビデンスにとどまり、それ以上に進行したCKD患者におけるエビデンスは乏しいが、CKDステージG4までの患者であれば使用する意義はあるのではないかと考える。

SGLT2阻害薬は、DMの有無にかかわらずHFrEFに対するその有益な効果が示されており、これまでに行われたCKD合併のHFrEFを対象としたRCTは2つ存在した。このうちの1つであるDAPA-HF試験では、SGLT2阻害薬が心不全悪化または心血管死のHRを有意に低下させたが(HR 0.76, 95%CI 0.65 ~ 0.85)²³、本研究の対象患者のうちeGFR<60 mL/分/1.73 m²の患者は40.6%で、eGFR<30 mL/分/1.73 m²の患者は対象から除外されていた。また、もう1つの研究であるEMPEROR-Reduced試験においても、SGLT2阻害薬が心血管死または心不全入院を有意に低下させることが示されたが(HR 0.75, 95%CI 0.65 ~ 0.86)²⁴、本研究の対象患者のうちeGFR<60 mL/分/1.73 m²の患者は48%と比較的多いものの、eGFR20 mL/分/1.73 m²までの患者であった。これはCKDステージG4までの患者での結果となるが、このRCTサブ解析において、SGLT2阻害薬の効果はベースラインの腎機能による影響は受けなかったことが示されている²⁵。

また、これらのサブ解析の結果から、CKDステージG3までに関しては腎予後を改善する可能性が考えられるが^{26,27}、CKDステージG4, 5に関してはエビデンスがなく、HFrEFを合併したCKDステージG4, 5の患者では、腎予後改善させるかどうかは不明である。

5. ARNI【C2】

CKDステージG4, 5でのエビデンスは限定的ではあるものの、ARNIの一般の心不全患者におけるエビデンスは大規模RCTで示されており、降圧薬としての観点からも使用を考慮してよいのではないかと考えられる。

大規模RCTであるPARADIGM-HF²²によって、HFrEF患者におけるその有用性が証明され、各国の心不全のガイドラインでARNIの積極的な使用が推

奨されている。しかしながら、本薬剤を使用した、CKDにおける心不全への有用性を検証したRCTは存在しなかった。検索したところ、ARNI使用の有無による、CVD死亡および心不全入院を調べた前向きコホート研究が1つ存在した²⁸。この研究では932名のHFrEF患者が含まれており、ARNIを使用し、適格と判断された患者466名と、ARNIを使用されていない連続したHFrEF患者466名がエントリーされていた。このうち102名(10.9%)がeGFR<30 mL/分/1.73 m²の患者であった。本研究においてもARNIの各イベントに対する有用性が示されたが、本研究ではCKDステージに分けた解析もなされており、CKDステージG4, 5の患者においてもCVD死亡または心不全入院を有意に減少させていた(HR 0.72, 95%CI 0.52 ~ 0.99)。また、透析患者を対象とした観察研究にはなるが、ARNIの投与によりNT-proBNP、心筋障害マーカーの低下、心臓超音波検査パラメーターの改善が認められたという報告も出されている^{29,30}。さらに最近のメタアナリシスでは、CKDステージG4, 5に関してはわからないが、ARNIの腎保護作用の可能性についても報告されている³¹。

6. イバブラジン【Dなし】

CKDステージG4, 5の心不全患者においてはイバブラジンの有用性は不明である。

心不全患者における、本薬剤の有用性を検証した研究としては、大規模RCTであるSHIFT試験³²がある。この研究は、心臓に対して陰性変力作用をもたない薬剤であるイバブラジンを用いて、心拍数コントロールを行い、イベントを減少させることができるかを検証した研究である。その結果、イバブラジンによる脈拍数低下はプライマリーエンドポイントである「CVD死亡および心不全入院」のみならず、総死亡、CVD死亡を有意に減少させることが示された。サブ解析の結果、eGFR<60 mL/分/1.73 m²の患者においてもイバブラジンの臨床的効果は示されているが³³、本研究では重度の腎疾患をもつ患者は除外となっており、また、研究参加者の平均eGFRが70 ~ 75 mL/分/1.73 m²くらいであることから、CKDステージG4, 5の患者は含まれていないと考えられた。

なお、イバブラジンの消失経路は80%が肝臓でのCYP3Aによるものであり、20%が腎臓からの排泄とされているため、腎不全患者でも使用は可能である。

参考文献

- a. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018, 東京医学社, 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> 2022.10.25 アクセス
- b. 日本循環器学会/日本心不全学会. 2021年JCS/JHFSガイドライン フォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療, 2021.

引用文献

1. Frances CD, et al. Arch Intern Med 2000 ; 160 : 2645–50.
2. Edner M, et al. Eur Heart J 2015 ; 36 : 2318–26.
3. Jang SY, et al. Int J Cardiol 2018 ; 266 : 180–6.
4. Higuchi S, et al. Eur J Intern Med 2019 ; 62 : 58–66.
5. Wali RK, et al. Circ Heart Fail 2011 ; 4 : 18–26.
6. Badve SV, et al. J Am Coll Cardiol 2011 ; 58 : 1152–61.
7. Lunney M, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2020 ; 2 : CD012466.
8. Cice G, et al. J Am Coll Cardiol 2003 ; 41 : 1438–44.
9. Ezekowitz J, et al. J Am Coll Cardiol 2004 ; 44 : 1587–92.
10. Molnar AO, et al. Nephrol Dial Transplant 2020 ; 35 : 782–9.
11. Fu EL, et al. Circ Heart Fail 2020 ; 13 : e007180.
12. Tseng WC, et al. Int J Cardiol 2017 ; 238 : 72–8.
13. Inampudi C, et al. Am J Cardiol 2014 ; 114 : 79–82.
14. Jaewon Oh, et al. Am Heart J 2015 ; 169 : 713–20.e3.
15. Agarwal R, et al. Eur Heart J 2022 ; 43 : 474–84.
16. Chen KT, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2021 ; 16 : 916–25.
17. Yang CT, et al. J Clin Med 2018 ; 7 : 459.
18. Boligano D, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2014 ; 29 ; CD007004.
19. Butler J, et al. JAMA Cardiol 2017 ; 2 : 950–8.
20. Pitt B, et al. Eur Heart J 2013 ; 34 : 2453–63.
21. Rossignol P, et al. Circ Heart Fail 2014 ; 7 : 51–8.
22. Rossignol P, et al. Circulation 2012 ; 125 : 271–9.
23. McMurray JJ, et al. N Engl J Med 2019 ; 381 : 1995–2008.
24. Packer M, et al. N Engl J Med 2020 ; 383 : 1413–24.
25. Zannad F, et al. Circulation 2021 ; 143 : 310–21.
26. Jhund PS, et al. Circulation 2021 ; 143 : 298–309.
27. McMurray JJ, et al. N Engl J Med 2014 ; 371 : 993–1004.
28. Chang HY, et al. J Cardiol 2019 ; 74 : 372–80.
29. Lee S, et al. ESC Heart Fail 2020 ; 7 : 1125–9.
30. Fu S, et al. Front Med (Lausanne) 2021 ; 8 : 657067.
31. Barbosa CV, et al. Nephrol Dial Transplant 2022 ; DOI : 10.1093/ndt/gfac001
32. Böhm M, et al. Lancet 2010 ; 376 : 886–94.
33. Voors AA, et al. Eur J Heart Fail 2014 ; 16 : 426–34.

* * *