

前文

CKD患者の高齢化を背景に、日本腎臓学会が発行してきたCKD診療ガイドラインでは、当初より高齢CKD患者について大きく取り上げてきた。CKD診療ガイドライン2018の高齢CKD患者を扱った旧第12章には、計7個のCQが採択され、対応する推奨が示されている^a。ただし、厳密な意味でのSRに見合ったエビデンスが集積しているCQは限定的であり、その事情は本ガイドライン改訂時においても同様である。そこで本ガイドラインにおいては、ある程度のエビデンスが集積している高齢者CKDの降圧目標に関するCQのみを採択し、CKD診療ガイドライン2018のその他の旧CQを含むさまざまなトピックスについては、別項14-1～3として記載することとした。

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> 2022.10.22アクセス

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

【解説要旨】 わが国の保存期CKD患者数の正確な評価は困難であるが、2005年には1,328万人、2015年には1,480万人と推定され^{1,2}、その増加の原因の1つとして人口の高齢化があげられている。多くの高齢者が残存腎機能の低下によってCKDと診断されるが、ここで問題となるのはその低下の原因が純粋に加齢によるものなのか、腎疾患がかかわったものなのかという点である。本項目では高齢者CKD章の序章として、高齢者CKDの特徴について、特に老化との関連性を中心に述べる。

【解説】

1. 加齢腎(形態と機能)

腎臓の形態的な変化としては、30~40歳を過ぎると腎重量や腎皮質厚が10年ごとに約10%ずつ減少し、それに併行して機能ネフロン数も減少する^{3,4}。また、腎移植における移植腎の腎生検を用いた検討結果では、全節性糸球体硬化の程度と年齢は有意に関連していた⁵。腎皮質の萎縮には小動脈の加齢性変化による内腔狭小化が関与しており、高血圧や糖尿病が合併するとこれらの変化は加速される。さらに、細動脈レベルでも輸出入細動脈の硬化から全節性糸球体硬化や尿細管周囲毛細血管網の消失などを生じ、尿細管萎縮や間質線維化が進行する^{6,7}。また、動脈硬化性の腎動脈狭窄の頻度も加齢によって増加する。

腎臓の機能的なパラメータとして、腎血流量は10年ごとに約10%ずつ減少して腎組織の虚血が進行する。その際、明らかな腎臓病を伴わない老化において総GFRは減少するものの、単一ネフロンGFRは比較的安定しており^{8,9}、検尿所見も軽微に推移する。ただし、これらの腎組織変化は腎硬化症と同一であり、健常高齢者においても、腎臓の加齢性変化と組織虚血の存在には留意すべきである⁵。例えば、利尿薬の服用時やビタミンD製剤投与に伴う高カルシウム血症による脱水やNSAIDsの使用により、高齢者では容易に腎血流量の低下とAKIを発症するリスクが高いので注意が必要である。

内分泌機能では、血漿レニン活性と血清アルドステロン値からは加齢につれてRA系の機能低下が認められ、このことは高齢者におけるRA系阻害薬の

降圧効果の減弱という現象に合致する¹⁰。しかし、腎臓のRA系に対する感受性については必ずしも鈍化していることはなく、RA系阻害薬による急激なGFR低下や高カリウム血症を生じやすいという点からは感受性が亢進している可能性も示唆される。また、Na排泄能も低下し、Na排泄時間の延長による夜間尿の増加、心房性ナトリウム利尿ペプチドの血清濃度の上昇と腎の反応性の低下を認め、塩分過剰による溢水をきたしやすい。さらに、尿の濃縮力や希釈力も低下するため、飲水量の変化によって血清Na濃度が容易に変動する^{11,12}。

2. 高齢者CKDの特徴

3カ月以上続くGFR<60 mL/分/1.73 m²というCKDの診断基準は高齢者においても適応されるため、64歳以上の高齢者の23.4~35.8%がステージG3以上のCKDと診断される¹³。ただし、これらのCKDがすべて**末期腎不全**に到達する進行性腎疾患によるものというのではなく、純粋な加齢によるGFR低下例も含まれており、高齢者におけるCKDの過剰診断が問題となっている^{8,13}。実際、わが国の健診データの解析では、高齢者を中心にGFRが45 mL/分/1.73 m²を下回るまでは全死亡の有意な増加は認められない¹⁴。すなわち、40歳以上の健常者は、加齢によるGFR低下率(Δ GFRage mL/分/1.73 m²/年)ではGFR 45 mL/分/1.73 m²を消耗しきる前にその寿命を全うしている可能性が高い。米国からの報告でも、高齢CKD患者では成人CKD患者に比較して Δ GFR >3 mL/分/1.73 m²/年で進行する例は有意に少なく¹⁵、

また欧州からの報告では、高齢CKDステージG3、4患者では、**末期腎不全**よりもほかの原因による死亡のリスクの**方**が高かった¹⁶。同様の報告が英国と台湾からもなされている^{17,18}。これらの報告では、腎疾患によるCKDのGFR低下率($\Delta\text{GFR}_{\text{age+ckd}}$)が高齢になるに従い緩やかになる可能性が示唆されるものの、純粋な加齢によるGFRの低下でCKDと診断された高齢者では、加齢によるGFR低下率($\Delta\text{GFR}_{\text{age}}$)が緩やかなために腎機能予後がよいと**を**みている可能性は否定できない。一方、CKD診療の進歩により保存期CKD患者の残存腎機能の温存が図られるようになったため、透析導入患者の平均年齢は高齢化しており¹⁹、何らかの腎疾患を合併した高齢者の $\Delta\text{GFR}_{\text{age+ckd}}$ は、純粋な加齢による $\Delta\text{GFR}_{\text{age}}$ より急峻なため、存命中に残存腎機能が消耗されてしまうものと想定される。すなわち、高齢者がCKDと診断された場合、加齢によるCKDと腎疾患によるCKDでは、腎機能予後が大きく異なってくる。したがって、効果的なCKD対策のためには、CKDと診断された高齢者におけるGFRの低下が、加齢による $\Delta\text{GFR}_{\text{age}}$ なのか、もしくは合併する腎疾患により加速された $\Delta\text{GFR}_{\text{age+ckd}}$ なのかを鑑別し、後者の加速分に対して積極的な介入を行うことが必要である。この鑑別にはCKD診断の基準となるGFR値($60\text{ mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2$)を引き下げるだけでは不十分であり²⁰、GFR低下率(ΔGFR)や検尿所見、CKDの原疾患としての糖尿病や高血圧の有無の評価が重要となる。

3. 高齢者CKDの病態とアプローチ

高齢者CKDの原因としては、加齢を除くと糖尿病、高血圧、心血管病、脂質異常症や糸球体腎炎があげられ²¹、これらはおおむね成人CKDの原因と同様である。CKDは高齢者に合併するフレイルや認知症からなる老年症候群と密接な関連があり、相互にその発症リスクを増大させる^{22,23}。ただし、介入によるフレイルの発症・進展抑制がCKDの進展抑制に結びつくか明らかではない。また、蛋白尿レベルが腎機能予後と相関することは成人CKDと同様であるが¹⁶、GFRレベルの臨床的な重要性については、前述のよ

うに残存するGFRの値のみならず、 ΔGFR を勘案して判断する必要がある^{8,18}。なお実臨床においては、イヌリンクリアランス法や内因性CCr法によるGFR測定に代わり、年齢、性別と血清Cr値から求められるeGFRが用いられるが、筋肉量が極端に減少している高齢者では血清Cr値の低下からGFRを過大評価する可能性がある。その懸念がある場合には、血清シスタチンC値を用いたeGFRを使用する²⁴。同様に尿中Cr排泄量を1gと規定したうえで算出される尿蛋白クレアチニン比についても、高齢者では筋肉量の**低下より**尿中クレアチニン排泄量が減少するため、実際の24時間尿蛋白排泄量より大きな値となること(過大評価)に注意が必要である²⁵。

さらに、前述のような加齢による腎形態や生理学的な変化による腎予備能の低下から、脱水や低血圧による腎血流の低下、NSAIDsや造影剤などの腎毒性物質の使用、そして近年ますます適応が広がった重症病態への積極的な治療介入(例：高齢者への心臓弁置換術など)によるサブクリニカルなものを含んだAKIが容易に合併し、CKDの発症もしくは増悪に関与するリスクが高い^{8,26}。AKI発症後の生存者のうち、65歳以上の患者では31.3%で腎機能の完全な回復が得られずにCKDへと進展していた²⁷。また、顕微鏡的多発血管炎による腎性AKIや前立腺肥大などの下部尿路疾患による腎後性AKIは高齢者に多く、特に前者では発見の遅れや免疫抑制療法が十分に行えない場合には、高頻度で**末期腎不全**に進展する。そこで、**高齢者における腎臓病によるCKDにおいては**、まず $\Delta\text{GFR}_{\text{age+ckd}}$ を軽減すべく、本ガイドラインに沿った標準的なCKD治療を行う。ただし、これまで述べてきたように高齢CKD患者は個体差が極めて大きく、老年症候群のような全身状態や患者環境もCKD治療に大きく影響するため、本ガイドラインはあくまで参考として、腎臓専門医だけではなく、老年医学の専門家やかかりつけ医との連携のうえで個別化医療を行うべきである。さらに、AKIエピソードが腎疾患によるCKDの増悪因子となるだけでなく、加齢による進行の緩やかなCKDにおいても残存腎機能を損なうことから、NSAIDs使用によるサブクリニカルな腎血流低下なども含めたAKI

エピソードを未然に防ぐことが重要である^{28,29}.

引用文献

1. Imai E, et al. Clin Exp Nephrol 2009 ; 13 : 621-30.
2. Nagai K, et al. Clin Exp Nephrol 2021 ; 25 : 885-92.
3. Ogiu N, et al. Health Phys 1997 ; 72 : 368-83.
4. Gourtsoyiannis N, et al. Am J Roentgenol 1990 ; 155 : 541-4.
5. Rule AD, et al. Ann Intern Med 2010 ; 152 : 561-7.
6. O'Sullivan ED, et al. J Am Soc Nephrol 2017 ; 28 : 407-20.
7. Glasscock RJ, et al. Kidney Int 2012 ; 82 : 270-7.
8. Chou YH, et al. Aging Dis 2021 ; 12 : 515-28.
9. Hommos MS, et al. J Am Soc Nephrol 2017 ; 28 : 2838-44.
10. Anderson S. Nephrol Dial Transplant 1997 ; 12 : 1093-4.
11. Bolignano D, et al. Ageing Res Rev 2014 ; 14 : 65-80.
12. Luft FC, et al. Circulation 1979 ; 59 : 643-50.
13. Zhang QL, et al. BMC Public Health 2008 ; 8 : 117.
14. Kon S, et al. Clin Exp Nephrol 2018 ; 22 : 346-52.
15. O'Hare AM, et al. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 2758-65.
16. de Nicola L, et al. Kidney Int 2012 ; 82 : 482-8.
17. Raman M, et al. J Nephrol 2018 ; 31 : 931-9.
18. Chou YH, et al. Aging Clin Exp Res 2019 ; 31 : 1651-9.
19. Wakasugi M, et al. Nephrology (Carlton) 2020 ; 25 : 172-8.
20. Delanaye P, et al. Clin Biochem Rev 2016 ; 37 : 17-26.
21. Wang F, et al. Kidney Int Rep 2018 ; 3 : 1135-43.
22. Chowdhury R, et al. Arch Gerontol Geriatr 2017 ; 68 : 135-42.
23. Drew DA, et al. Am J Kidney Dis 2019 ; 74 : 782-90.
24. Horio M, et al. Am J Kidney Dis 2013 ; 61 : 197-203.
25. Yokoyama H, et al. Clin Exp Nephrol 2012 ; 16 : 903-20.
26. Wang F, et al. Kidney Int Rep 2018 ; 3 : 1135-43.
27. Schmitt R, et al. Am J Kidney Dis 2008 ; 52 : 262-71.
28. Anderson S, et al. J Am Soc Nephrol 2011 ; 22 : 28-38.
29. Wongrakpanich S, et al. Aging Dis 2018 ; 9 : 143-50.

* * *

者の生存期間が保存療法を選択した患者よりも長い傾向があることが示された¹³。また、3つの研究のメタ解析によると、透析を選択することは保存療法を選択するよりも死亡リスクが低かった(HR 0.53, 95%CI 0.30 ~ 0.91, p=0.022)。Engelbrechtらは観察研究のSRを行っており、11研究のメタ解析によると、透析群のほうが保存療法群よりも生命予後が良好であった(HR 0.47, 95%CI 0.34 ~ 0.65)¹⁴。しかしながら、80歳以上では透析による生命予後改善効果は認められなかった。また、入院日数は保存療法群において短い傾向が認められた。

末期腎不全における治療法の選択肢には、腎代替療法または保存的腎臓療法がある。治療法決定の過程では、医療チームによる十分な情報提供・共有、および患者側と医療・ケアチーム側のSDMが求められる。また、アドバンス・ケア・プランニングは、患者の意思決定能力が低下する時に備え、今後の医療とケアについて話し合っておく、重要なプロセスである。日本透析医学会は「透析の開始と継続に関する意思決定プロセスについての提言」を策定した¹⁵。またAMED長寿・障害総合研究事業 長寿科学研究開発事業「高齢腎不全患者に対する腎代替療法の開始/見合わせの意思決定プロセスと最適な緩和医療・ケアの構築」は、「高齢腎不全患者に対応する医療・ケア従事者のための意思決定支援ツール」を公開した¹⁶。高齢者の透析導入ないし見合わせの決定の際には、医療チームは生命予後や治療効果だけでなく、患者の意思決定過程を共有し、患者が最良の

選択ができるように支援する必要がある。

引用文献

1. 厚生労働省. 令和2年版 厚生労働白書(平成30年度・令和元年度厚生労働行政年次報告)—令和時代の社会保障と働き方を考える. 2020. <https://www.mhlw.go.jp/content/000735866.pdf> 2022.10.22アクセス
2. 日本透析医学会統計調査委員会, 他. 日透析医学会誌 2021; 54: 611-57.
3. GDB Chronic Kidney Disease Collaboration. Lancet 2020; 395: 709-33.
4. 日本腎臓学会腎臓病対策委員会, 他. 日腎会誌 2017; 59: 38-42.
5. 日本腎臓学会腎生検ガイドブック改訂委員会編. 腎生検ガイドブック 2020, 東京医学社, 2020. https://cdn.jsn.or.jp/data/kb_guide_2020.pdf 2022.10.22アクセス
6. Kawaguchi T, et al. Clin Exp Nephrol 2020; 24: 389-401.
7. Molnár A, et al. Sci Rep 2021; 11: 24479.
8. Nair R, et al. Am J Kidney Dis 2004; 44: 618-26.
9. Omokawa A, et al. Clin Nephrol 2012; 77: 461-7.
10. Haas M, et al. Am J Kidney Dis 2000; 35: 433-47.
11. Fedi M, et al. BMC Nephrol 2021; 22: 362.
12. Verberne WR, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2016; 11: 633-40.
13. Wongrakpanich S, et al. Nephron 2017; 137: 178-89.
14. Engelbrecht BL, et al. BMC Nephrol 2021; 22: 307.
15. 透析の開始と継続に関する意思決定プロセスについての提言作成委員会. 日透析医学会誌 2020; 53: 173-217.
16. AMED「高齢腎不全患者に対する腎代替療法の開始/見合わせの意思決定プロセスと最適な緩和医療・ケアの構築」研究班. 高齢腎不全患者に対応する医療・ケア従事者のための意思決定支援ツール, 東京大学大学院人文社会科学系研究科死生学・応用倫理センター, 2022.

において1年後に-3.7 kgの減量を実現し、腎機能は維持された。対照群では体重減少はみられず腎機能が低下した¹。糸球体過剰濾過の改善方法として肥満の解消、低たんぱく食もあげられるが、高齢者では特にフレイル・サルコペニアに配慮する必要がある、画一的な指導は望ましくない²。また、減塩も糸球体過剰濾過を改善する有効な手段であるが、フレイル・サルコペニアの危惧される高齢者では必ずしも6 g未満にこだわる必要がないことが示されている^d。

2. 合併症軽減による腎機能維持

尿を生成する以外に腎臓が行っている役割は少ないが、これを補助することが単なる対症療法ではなく腎機能をも保護し得ることが示されるようになった。腎性貧血の治療はHIF-PH阻害薬が新たな選択肢に入ったが、Hbの目標値はガイドラインに示す通りである^a。Hb目標値について、高齢者と非高齢者を直接比較するデザインの臨床研究は検索し得なかったが、Tsuruyaらが385名の保存期CKD患者に対してHb目標値を11以上とそれ以下に分けて腎予後を検討した研究では、75歳以上と75歳未満で結果に差はみられていない³。またHayashiらによる研究でも同じ検討がされているが、同じくHb目標値を11 g以上にするものの優位性は75歳以上でも未満でも示されている⁴。また、貧血治療の開始時期に関してはEvansらが10 g/dLと11 g/dLを比較し生命予後、CVDイベントの発生で評価しているが、これも75歳以上と未満で結果は同様となった⁵。

代謝性アシドーシスの存在が保存期CKDの複合アウトカムに対して独立したリスク因子であることをTangriらが示しているが、65歳を境とした層別解析でもこの結果には変化がみられなかった⁶。これらのことから、腎性貧血および代謝性アシドーシスの管理において高齢者で特別の変更を行う必要はないと考えられる。

CKD患者において、シンバスタチンとエゼチミブによる脂質低下療法のCVD発症抑制効果を示したSHARP Studyでは、登録時70歳以上のグループでは、60～69歳、40～49歳のグループに比べて抑制

効果が大きい傾向にあった⁷。これに対するサブ解析を含め、2017年以降に報告されているCKD患者における脂質低下療法の効果を示した研究では、年齢による層別解析は行われていないが、登録時の平均年齢が65歳以上であるもの、一部の群がほぼ高齢者からなっているもある。特に後者はどちらの属性に対して効果がみられたかを慎重に吟味する必要があるが、高齢者に対する治療の参考になると考えられる。特に、エボロクマブによる脂質低下療法の効果を検討したFOURIER TrialにおけるCKD患者を対象としたCharytanらのサブ解析でも、CKDステージG3以上の患者群は登録時平均年齢が68.7歳であり、この群では入院などのprimary endpointには影響しなかったものの心血管死亡を含むsecondary endpointには有意な効果を示している⁸。また、Staniferらの報告ではGFR 60未満の群の平均年齢は70歳以上であり、この群では統計学的に有意ではないものの心血管死に対するリスク軽減がみられている⁹。以上より、エビデンスは明らかではないが、少なくとも高齢者に対して脂質低下療法の益が害を下回るとい報告はなく、非高齢者と同等の目標で脂質管理を行うことが推奨される。

高リン血症、副甲状腺機能亢進の是正、同じく高カリウム血症の是正については保存期CKD患者の腎予後、生命予後に対する優位性は示されているものの、これらを年齢層別に解析したデータは提示されておらず、高齢者と非高齢者の治療内容を変更することを示唆する報告は認めなかった。そのため、こうした合併症軽減に対する治療は非高齢者と同様に行い、一般的な高齢者に対する配慮を行うにとどめる。

3. 疾患特異的な治療

ANCA関連RPGNに対しては、2020年にガイドラインが改訂され^h、それ以前の治療アルゴリズムに示されていた年齢に基づく治療指針が改訂された。治療選択に際し年齢は考慮されるものの、選択に直接反映されるだけのエビデンスには不足していると判断されている。IgA腎症、ADPKDなど、疾患に対する特異的な治療の進展もCKDの予後改善に寄与

していると思われる。2017年以降に報告されたIgA腎症、ADPKDの治療に関する研究結果では、その多くで登録患者の平均年齢が40歳未満であり、高齢者を含んでいないものもあった。いずれも高齢発症が一般的ではないため、加齢に配慮したうえで成人に準じた治療を行うことが推奨される。

参考文献

- a. 厚生労働省保険局高齢者医療課. 高齢者の特性を踏まえた保健事業ガイドライン第2版, 2019.
- b. 厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)高齢者に対する適切な医療提供に関する研究(H22-長寿指定-009)研究班, 他. 高齢者に対する適切な医療提供の指針, 2013.
- c. 日本老年医学会, 他編. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015, 日本老年医学会, 2015.
- d. 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.jpnsnsh.jp/data/jsh2019/JSH2019_noprint.pdf 2022.10.22 アクセス
- e. 日本糖尿病学会編. 糖尿病診療ガイドライン2019, 南江堂, 2019.
- f. 日本老年医学会・日本糖尿病学会編著. 高齢者糖尿病診

療ガイドライン2017, 南江堂, 2017.

- g. 日本糖尿病学会・日本老年医学会編著. 高齢者糖尿病治療ガイド2021, 文光堂, 2021.
- h. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)難治性腎障害に関する調査研究班編. エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群(RPGN)診療ガイドライン2020, 東京医学社, 2020. https://jsn.or.jp/academicinfo/report/evidence_RPGN_guideline2020.pdf 2022.10.22 アクセス

引用文献

1. Díaz-López A, et al. Am J Nephrol 2021 ; 52 : 45–58.
2. サルコペニア・フレイルを合併したCKDの食事療法検討WG. 日腎会誌2019 ; 61 : 525–56.
3. Tsuruya K, et al Clin Exp Nephrol 2021 ; 25 : 456–66.
4. Hayashi T, et al. Clin Exp Nephrol 2019 ; 23 : 349–61.
5. Evans M, et al. Nephrol Dial Transplant 2017 ; 32 : 1892–901.
6. Tangri N, et al. BMC Nephrol 2021 ; 22 : 185.
7. Baigent C, et al. Lancet 2011 ; 377 : 2181–91.
8. Charytan DM, et al. J Am Coll Cardiol 2019 ; 73 : 2961–70.
9. Stanifer JW, et al. J Am Soc Nephrol 2017 ; 28 : 3034–43.

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

CQ14-1

75歳以上の高血圧を伴うCKD患者に診察室血圧150/90 mmHg未満への降圧療法は推奨されるか？

【推奨】 CKD進展およびCVD発症の抑制のためには、診察室血圧150/90 mmHg未満に血圧を維持することを推奨する【C2】。

脳、心臓、腎臓などの虚血症状、AKI、電解質異常、低血圧関連症状(立ちくらみ・めまい)などの有害事象がなく、忍容性があると判断されれば、診察室血圧140/90 mmHg未満に血圧を維持することを推奨する【C2】。

【解説】

高齢者を年齢によって一律に区分することには注意を要するが、特に75歳以上の高齢者では非高齢者と異なる病態生理的变化を有することが多く、フレイルや認知機能障害、ポリファーマシーなど特有な病態の合併が多くなるとされる。したがって、本CQで記載する内容も75歳以上の高齢者の診療でより重要な意味をもつと考えられ、75歳以上の高齢者CKDを対象として記載した。また、CKD診療ガイドライン2018^aの旧第4章CQ3では「高血圧を伴う75歳以上の高齢CKD患者に150/90 mmHg未満への降圧療法は推奨されるか？」として解説されており、本ガイドラインにおいても75歳以上の高齢者CKDにおける降圧目標として診察室血圧150/90 mmHg未満の妥当性について検証した。なお、家庭血圧での降圧目標145/85 mmHg未満については、近年では高血圧診断・治療における診察室外血圧測定(家庭血圧測定、24時間自由行動下血圧測定)の重要性が明らかにされており、高血圧の診断や治療方針において診察室外血圧測定(家庭血圧測定)を重視して作成された、高血圧治療ガイドライン2019^bを参照し、今回、降圧目標値の表記について診察室血圧値と家庭血圧値の両者を記載することとした。

本項の要約として、1つのメタ解析では75歳未満では認められた厳格降圧によるCKD発症リスク低減効果が75歳以上では認められなかった¹。また、STEP介入研究とSPRINT介入研究サブ解析からのRCT関連結果においては、高齢の高血圧患者でも厳格降圧によるCVD発症抑制の有効性が報告されている^{2~4}。一方、認知症患者やCKD患者においては厳格降圧に

よるCVD抑制効果が減弱する可能性があること、厳格降圧によるAKI増加の可能性が報告されている^{5~9}。5つの観察研究では、高齢者においても高血圧がCKDの発症・進展のリスクとなることが示されている^{10~14}。以上から、今回の推奨内容とした。

今回のSRの対象期間(2017年1月~2021年9月)以前の報告ではあるが、CKD診療ガイドライン2018^aで紹介されている一般的な高血圧患者に対するCVD抑制のための降圧療法についてのメタ解析では、80歳以上の症例に対する降圧療法がCVDを有意に減少させることが示されている^{c,d}。また、SR対象期間前に報告されたSPRINT研究^eからの75歳以上の高齢高血圧患者(2,636名)を対象としたサブ解析では、CKDステージG3以上が40%以上含まれており、収縮期血圧<120 mmHgを降圧目標とした厳格降圧群(到達収縮期血圧123.4 mmHg)と収縮期血圧<140 mmHgを降圧目標とした標準降圧群(到達収縮期血圧134.8 mmHg)とで主要複合アウトカム(脳・CVD、急性心不全、心血管死)が比較された^f。その結果、主要複合アウトカムは厳格降圧群2.59%、標準降圧群3.85%、HR 0.66, 95%CI 0.51~0.85、総死亡も厳格降圧群1.78%、標準降圧群2.63%、HR 0.67, 95%CI 0.49~0.91といずれも厳格降圧群で有意に低下が認められた。末期腎不全への進展抑制効果は認められず、正常腎機能高血圧患者において、副次腎複合アウトカム(30%以上のeGFR低下を伴いeGFR 60未満となる状態が90日以上持続、末期腎不全)が有意に多かった(厳格降圧群1.70%、標準降圧群0.58%、HR 3.14, 95%CI 1.66~6.37)^f。以上から、75歳以上の高齢者におけるCVD抑制のための

腎機能悪化のリスクとのバランスを図ったうえでの降圧療法には、十分意義があると考えられる。そして、日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン^b、や2021年に改訂されたKDIGOの血圧管理ガイドライン^gにおいても厳格降圧を推奨する内容となっている。

一方、CKD発症抑制のための降圧療法についてのメタ解析の結果では、降圧目標に関する18RCTが対象となり、CKD発症をアウトカムとするRCTは4研究15,452名であり、さらにこのうち65～75歳を対象としたRCTは2研究8,154名、75歳以上を対象としたRCTは3研究5,513名であった¹。

メタ解析の結果、全年齢を対象とした場合、厳格降圧治療群(収縮期血圧120 mmHg未満目標群および収縮期血圧130 mmHg未満目標群)では、標準降圧治療群(収縮期血圧150 mmHg未満目標群および収縮期血圧160 mmHg未満目標群)と比較して、CKD発症のリスク低下がみられ(RR 0.77, 95%CI 0.70～0.85)、また、65～75歳を対象とした場合も同様であった(RR 0.76, 95%CI 0.68～0.84)¹。しかし、75歳以上を対象とした場合は、全年齢や65～75歳を対象とした場合とは異なり、RR 0.88(95%CI 0.85～1.33)と有意なリスク軽減は認めなかった¹。反面、75歳以上を対象とした場合でも、心血管死(RR 0.72, 95%CI 0.59～0.88)、総死亡(RR 0.81, 95%CI 0.71～0.92)については、厳格降圧治療群におけるリスク低下が認められている¹。

次に、本CQに関連するRCTとして8論文を採択したが、すべて厳格降圧と標準降圧を比較したもので、今回のCQに正確に合致するものは認めなかった。RCT8編のうち1編が、中国の60～80歳の大部分が正常腎機能と考えられる高血圧患者8,511例(平均年齢66.2歳)を対象としたRCTのSTEP研究であり、厳格降圧群(収縮期血圧110～130 mmHg/平均年齢66.2歳/70～80歳24.1%/腎機能障害2.4%)と標準降圧群(収縮期血圧130～150 mmHg/平均年齢66.3歳/70～80歳24.2%/腎機能障害2.3%)との比較検討が行われた²。また、残りのRCTの7編はすべて、非糖尿病の高リスク高血圧患者9,361例(平均年齢67.9歳、75歳以上は28.2%)における厳格降圧群(収縮期血圧120 mmHg未満)と標準降圧群(収縮期血圧

140 mmHg未満)との主要複合アウトカム(脳・CVD、急性心不全、心血管死)のリスク比較のためのRCTであるSPRINT本試験^fのサブ解析研究であった。

まず、STEP研究では、観察期間中央値3.34年において、主要複合アウトカム(脳卒中、急性冠動脈症候群、0.60～0.92)と厳格降圧群で有意に少なかった。低血圧は厳格降圧群で多かったが、その他の副作用や副次腎複合アウトカム(腎機能低下、末期腎不全への進行)は両群に差を認めなかった。したがって、STEP研究では、60～80歳と高齢の患者における高血圧に対する厳格降圧によるCKD抑制効果は明らかではなかったが、CVD抑制効果が認められた²。

続いて、高血圧患者に対する厳格降圧の腎イベントに与える影響を含めて、SPRINTサブ解析研究の結果を検証した。まず、非糖尿病の高リスク高血圧患者9,361例(平均年齢67.9歳、75歳以上28.2%、CKD症例28.3%(ただし、eGFR<20は対象から除外)、CVD既往あり20.0%)を対象としたSPRINT本試験の最終報告としてのサブ解析(1)では、厳格降圧群(収縮期血圧120 mmHg未満)と標準降圧群(収縮期血圧140 mmHg未満)との当初の介入試験期間(中央値3.33年)に試験後の観察期間を加えた統合期間(中央値3.88年)における比較検討が行われた。介入試験期間では、主要複合アウトカム(脳・CVD、急性心不全、心血管死)は厳格降圧群1.77%、標準降圧群2.40%、HR 0.73, 95%CI 0.63～0.86、総死亡も厳格降圧群1.06%、標準降圧群1.41%、HR 0.75, 95%CI 0.61～0.92、といずれも厳格降圧群で有意に少なく、統合期間での解析でも、主要複合アウトカム(厳格降圧群1.84%、標準降圧群2.43%、HR 0.76, 95%CI 0.65～0.88)と総死亡(厳格降圧群1.23%、標準降圧群1.55%、HR 0.79, 95%CI 0.66～0.94)の同様の減少が示された³。一方で、統合期間における解析でも、AKIは厳格降圧群で多く認められ(厳格降圧群1.3%、標準降圧群0.8%、HR 1.69, 95%CI 1.37～2.10)。また、正常腎機能高血圧患者において腎機能低下(30%以上のeGFR低下が90日以上持続)も有意に多かった(厳格降圧群1.29%、標準降圧群0.39%、HR 3.34, 95%CI 2.44～4.66)³。以上から、厳格降圧はCVDや総死亡を減少させる一方で、AKI発症り

スクを増加させると考えられる³。

次に、80歳以上の高齢高血圧患者を対象としたSPRINT研究サブ解析(2)では、eGFR 60未満のCKD患者が約50%含まれており、厳格降圧群でCVD(HR 0.66, 95%CI 0.49～0.90)、全死亡(HR 0.67, 95%CI 0.48～0.93)、軽度認知障害(HR 0.70, 95%CI 0.51～0.96)の有意な減少を認めた⁴。一方、厳格降圧群では、AKI(HR 2.12, 95%CI 1.37～3.26)と腎機能低下(30%以上のeGFR低下が90日以上持続, HR 3.41, 95%CI 1.92～6.06)が有意に多かった⁴。また、軽度認知障害の評価スケールであるMontreal Cognitive Assessmentスコアの高い症例において、厳格降圧の主要複合アウトカム(脳・CVD, 急性心不全, 心血管死)抑制効果が高く(HR 0.40, 95%CI 0.28～0.57)、低い症例(認知症の傾向が認められる症例)では抑制効果は消失した(HR 1.33, 95%CI 0.87～2.03)⁴。以上から、80歳以上の高齢者においても厳格降圧はCVDや総死亡を減少させるが認知症の患者では当てはまらず、また、AKI発症リスクを増加させると考えられる。

正常腎機能の高リスク高血圧患者を対象としたSPRINT研究サブ解析(3)では、厳格降圧によるCKD発症に影響を与える要因の分析が行われ、試験期間中の平均動脈圧(MAP)低下幅<20 mmHgのグループと比して、MAP低下幅20～40 mmHgのグループとMAP低下幅≥40 mmHgのグループではCKD発症(30%以上のeGFR低下を伴いeGFR 60未満となる状態が90日以上持続)のリスク増加が認められた⁵。さらに、厳格降圧介入を受けたなかでも降圧幅が大きい群におけるCVD抑制効果の減弱とCKD発症リスクの増加が示された⁵。

さらに、高血圧患者に対する厳格降圧の効果にCKDの存在が及ぼす影響をSPRINT研究サブ解析の結果から検討した。CKD合併高リスク高血圧患者を対象としたSPRINTサブ解析(4)では、CKD患者での厳格降圧は標準降圧と比較して、主要複合アウトカム(脳・CVD, 急性心不全, 心血管死)に有意差がなかったものの(HR 0.81, 95%CI 0.63～1.05)、全死亡に対する抑制効果が認められ(HR 0.72, 95%CI 0.53～0.99)、腎複合アウトカム(50%以上のeGFR

低下, 末期腎不全)には差がなかった(HR 0.90, 95%CI 0.44～1.83)⁶。同じくCKD合併高リスク高血圧患者を対象としたSPRINT研究サブ解析(5)では、eGFRサブグループ(eGFR<45, 45≤eGFR<60, 60≤eGFR<90, eGFR≥90)別に4群に分けて標準降圧と厳格降圧の効果と有害事象について比較検討が行われた⁷。その結果、CKDステージが進行すると厳格降圧による主要複合アウトカム(脳・CVD, 急性心不全, 心血管死)リスクの抑制効果が減弱することが示され⁷、また、AKI発症リスクはどのCKDステージでも厳格降圧により増加することが明らかにされた⁷。SPRINT研究サブ解析(6)では、厳格降圧による主要複合アウトカム(脳・CVD, 急性心不全, 心血管死)のリスク抑制効果が正常腎機能の高リスク高血圧患者では3.4年後に有意性を失ったのに対して、CKD合併高リスク高血圧患者では抑制効果の維持期間が1.3年へと短縮化することが示された⁸。これらSPRINT研究サブ解析の結果からは、高リスク高血圧患者に対する厳格降圧によるCVDリスクの抑制効果が、CKD合併高リスク高血圧患者においては減少するとともに早期に消失する可能性が考えられた。

SPRINT研究サブ解析(7)は、非糖尿病のCVD高リスク高血圧患者対象のSPRINT研究(6,715例)と2型糖尿病のCVD高リスク患者対象のACCORD-BP研究(4,311例)での正常腎機能(eGFR 60以上)の高血圧患者を対象とした統合解析として報告された⁹。その結果、3年後の累積CKD(30%以上のeGFR低下を伴いeGFR 60未満となる状態が90日以上持続)発症率は、SPRINT研究では厳格降圧群で3.5%、標準降圧群で1.0%(リスク差2.5%, 95%CI 1.8～3.2)、ACCORD-BP研究では厳格降圧群で10.0%、標準降圧群で4.1%(リスク差5.9%, 95%CI 4.3～7.5)であり、厳格治療群でCKD発症が多かった⁹。したがって、非糖尿病のCVD高リスク高血圧患者対象のSPRINT研究の一連のサブ解析に加えて、2型糖尿病のCVD高リスク患者対象のACCORD-BP研究での高血圧患者を対象に加えた統合解析の結果からも、高リスク高血圧患者に対する厳格降圧療法が標準降圧療法と比較してCKD発症のリスクが高く、2型糖尿病を有する症例でその傾向が強いと考えられた。

最後に、高齢者における高血圧とCKDとの関連性について5つの観察研究の結果を検証した。日本国内の高齢者(65歳以上)特定健診の受診者1,078名(CKD有病者43.4%, 平均年齢74.3±6.5歳)を対象とした観察研究¹⁰, 米国のCKDレジストリ45,412名(平均年齢72.6歳, eGFR 47.5)を対象とした観察研究¹¹, 中国の高血圧を有する80歳以上の高齢者284名(平均年齢83歳)を対象とした観察研究¹², イスラエルの住民コホートに登録された90歳の対象者480名を対象とした観察研究¹³, イタリアのCKDステージG3~5区分の148名(腎硬化症群66例, 平均年齢74歳/非腎硬化症群82例, 平均年齢71歳)を対象とした観察研究¹⁴において、高齢者においても高血圧は腎機能障害を含めた予後悪化のリスクとなることが示されている。

結論として、75歳以上の高血圧を伴うCKD患者に対する降圧療法においては、限られたエビデンス状況下において、個々の生理的状态などを考慮したうえで腎保護と心血管系保護とのバランスを慎重にとる必要があると考えられるため、診察室血圧150/90 mmHg未満に血圧を維持することをまず推奨したうえで、有害事象がなく忍容性があると判断されれば、診察室血圧140/90 mmHg未満に血圧を維持することを推奨するという2段階での推奨とした。

また、降圧の下限値については、特に75歳以上の高齢者では個々の状態によって影響され一律的に決まるものではないと考えられるために、具体的な血圧値の記載は行わないこととした。

文献検索

データベース：PubMed

期間：2017年1月1日～2021年9月30日

検索式：“renal insufficiency, chronic”[MeSH Terms] OR “CKD”[All Fields] OR “chronic kidney disease”[All Fields])
AND (“Humans”[MeSH Terms])
AND (“Hypertension”[MeSH Terms] OR “Antihypertensive agents”[MeSH Terms] OR “Blood Pressure”[MeSH Terms])
AND (“Glomerular Filtration Rate”[MeSH Terms] OR “Mortality”[MeSH Terms] OR “Kidney Transplantation”[MeSH Terms] OR “End-Stage Kidney Disease”[All Fields] OR “ESKD”[All Fields] OR “End-Stage Renal

Disease”[All Fields] OR “ESRD”[All Fields] OR “Kidney Transplantation”[MeSH Terms] OR “doubling of serum creatinine”[All Fields] OR “doubling serum creatinine”[All Fields] OR “30% decline in eGFR”[All Fields] OR “30% eGFR decline”[All Fields] OR “eGFR decline”[All Fields] OR “eGFR slope”[All Fields])
AND (“Aged”[MeSH Terms] OR “Elderly”[All Fields])
AND (“2017/01/01”[PDAT]:”2021/9/30”[PDAT])

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> 2022.10.24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. https://www.jpsh.jp/data/jsh2019/JSH2019_noprint.pdf 2022.10.22アクセス
- c. Gueyffier F, et al. Lancet 1999 ; 353 : 793-6.
- d. Bejan-Angoulvant T, et al. J Hypertens 2010 ; 28 : 1366-72.
- e. SPRINT Research Group. N Engl J Med 2015 ; 373 : 2103-16.
- f. Williamson JD, et al. JAMA 2016 ; 315 : 2673-82.
- g. Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. Kidney Int 2021 ; 99 : S1-S87.

引用文献

1. Murad MH, et al. J Clin Endocrinol Metab 2019 ; 104 : 1575-84.
2. Zhang W, et al. N Engl J Med 2021 ; 385 : 1268-79.
3. SPRINT Research Group, et al. N Engl J Med 2021 ; 384 : 1921-30.
4. Pajewski NM, et al. J Am Geriatr Soc 2020 ; 68 : 496-504.
5. Magriço R, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2018 ; 13 : 73-80.
6. Cheung AK, et al. J Am Soc Nephrol 2017 ; 28 : 2812-23.
7. Obi Y, et al. J Intern Med 2018 ; 283 : 314-27.
8. Rueda-Ochoa OL, et al. J Hypertens 2019 ; 37 : 1058-69.
9. Beddhu S, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2018 ; 6 : 555-63.
10. Himeno T, et al. J Int Med Res 2018 ; 46 : 293-306.
11. Navaneethan SD, et al. Kidney Int 2017 ; 92 : 1272-81.
12. Bai K, et al. Clin Interv Aging 2020 ; 15 : 1317-23.
13. Stessman J, et al. J Am Med Dir Assoc 2017 ; 18 : 277.e13-277.e19.
14. Vettoretti S, et al. Kidney Blood Press Res 2018 ; 43 : 1706-15.