

1. 心腎連関

CKD 発症抑制に関する血圧管理の意義

Points

- 腎機能障害や蛋白尿は心血管疾患（CVD）や死亡の重大なリスク因子であり、CKD では CVD の罹患率が高い。
- CKD と CVD は双方向性に密接に関与する（心腎連関）。
- CVD 患者では CKD の有無を、CKD 患者では CVD の有無をスクリーニングする必要がある。
- 心腎連関の病態形成には、古典的危険因子（加齢、高血圧、糖尿病、脂質異常症など）や尿毒症関連心血管危険因子（慢性炎症、酸化ストレス、骨・ミネラル代謝異常関連因子など）など複数の因子が関与しており、集約的な治療戦略が必要である。
- 血圧管理は、CKD の進行を遅らせることに加え、CKD の CVD リスクを低減するために重要である。

I. 腎機能低下は心血管疾患のリスク因子である

・心血管疾患（CVD）はCKD患者の死亡の主要な原因である。糖尿病や高血圧などの古典的冠危険因子を調整した後でも、死亡リスクはCKDの悪化とともに徐々に増加する^{1,2}。心不全の合併も多いが（第2章 3. CKDにおける心不全 p. ●●を参照）、糸球体濾過量（GFR）が60mL/分/1.73m²未満に低下すると、冠動脈疾患の発症率が増加していく³。CKDの病期がステージG3a～G4の患者では、CKDのない患者に比べてCVD死亡リスクがそれぞれ約2～3倍になる。

II. アルブミン尿/尿蛋白測定の意義

・肥満、糖尿病、高血圧患者のみならず一般住民でも、微量アルブミン尿以上のアルブミン尿はGFRの低下とは独立したCVDの危険因子である⁴。糖尿病患者では尿アルブミン/クレアチニン比、非糖尿病患者では尿蛋白/尿クレアチニン比を用いて定量的に評価して、診療の指標とすべきである。

III. CVD 患者における CKD スクリーニングの意義

・CVD患者ではCKDを合併する頻度が高く、CKDは独立した予後規定因子である。日本の大規模登録研究によると、55歳以上の血行再建術を受けた冠動脈疾患患者では40%以上、心不全により入院した患者の70%以上がステージG3～G5のCKDを合併していた⁵。また、CVD患者の予後はCKDのステージが進むほど悪くなる。

IV. CKD 患者における CVD スクリーニングの意義

・既知のCKDにおける新規心不全の発生率は17%から21%の範囲であると報告されている⁶。GFRの低下は、左室駆出率の保たれた心不全（HFpEF）または左室駆出率の低下した心不全（HFrEF）両者の病態において、全死因死亡、心血管死亡、入院のリスク増加と関連している⁷。HFrEFとHFpEF患者の大規模なメタアナリシスでは、CKDの病期が進むにつれて死亡リスクが段階的に上昇することが報告されている⁸。

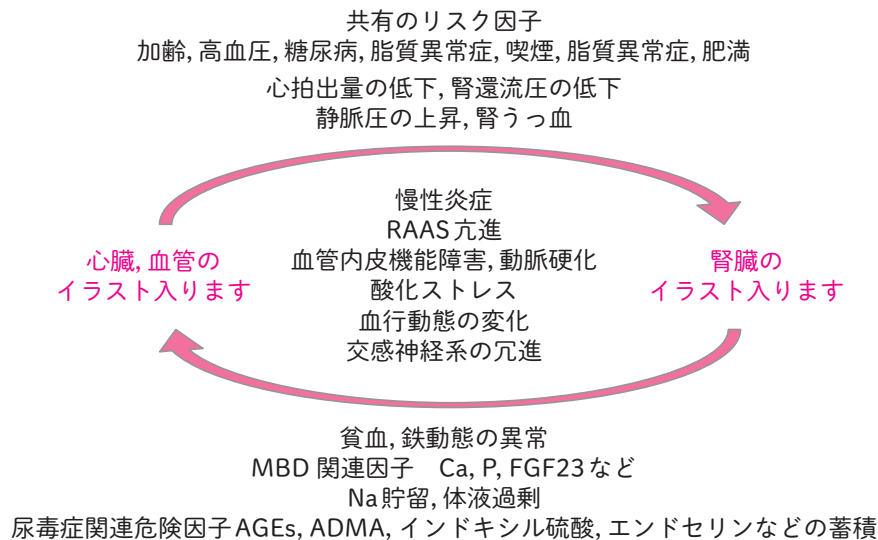


図1 心腎連関

V. 心腎連関

・CVDとCKDは多くの重複した病態を伴いながら双方向的に発症することが知られ、心腎連関といった概念が広く認知されるようになっていく。また、この病態形成には、古典的危険因子（加齢、高血圧、糖尿病、脂質異常症など）や尿毒症関連心血管危険因子（慢性炎症、酸化ストレス、骨・ミネラル代謝異常（CKD-MBD）関連因子など）、体液過剰、貧血など複数の因子が関与しており（図1）、集約的な治療戦略が必要である。

VI. 心腎連関における高血圧診療の意義

・高血圧は、CVDとCKDの両者の共通した重要な危険因子である⁹。加えて、高血圧はCKDの進行にも大きく寄与する。さらに、CKDはCVDの発症・進展に関与する。したがって、高血圧の管理は、CKDのCVDリスクを低減し、CKDの進行を遅らせるために重要な治療標的である。

VII. まとめ

・高血圧は、CKD進展だけでなく、CKD発症

の重大なリスク因子である⁹。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。CKD非合併高血圧患者においても、高血圧治療ガイドラインに準拠した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が必要である。具体的には、年齢や病態に応じて診察室血圧を130/80 mmHg未満、もしくは140/90 mmHg未満を目指した管理を行う^b。管理目標に関しては、第2章②高血圧・CVDの項（p. ●●）を参照とする。

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2023
- 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

引用文献

1. Consortium K, et al. Lancet 2010 ; 375 : 2073-2081.
2. Go AS, et al. N Engl J Med 2004 ; 351 : 1296-1305.
3. Sarnak MJ, et al. J Am Coll Cardiol 2019 ; 1823-1838.
4. Bouchi R, et al. Hypertens Res 2010 ; 33 : 1298-1304.
5. Hamaguchi S, et al. Circ J 2009 ; 73 : 1442-1447.
6. Kottgen A, et al. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 1307-1315.
7. House AA, et al. Kidney Int 2019 ; 95 : 1304-1317.
8. McAlister FA, et al. Circ Heart Fail 2012 ; 5 : 309-314.

9. Roth GA, et al. J Am Coll Cardiol 2020 ; 76 : 2982-3021.

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15
- 16
- 17

2. 高血圧の管理 降圧目標と降圧薬の選択

Points

- 糖尿病合併および糖尿病非合併で蛋白尿陽性（A2, A3 区分）の CKD 患者の降圧目標は、130/80 mmHg 未満とする。糖尿病非合併で蛋白尿陰性（A1 区分）の CKD 患者の降圧目標は、140/90 mmHg 未満とする。
- 過降圧に伴うふらつきやめまいなどに注意して、適切な血圧管理を行う。
- 糖尿病の有無にかかわらず蛋白尿陽性の CKD 患者（A2, A3 区分）においては、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬 / アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）を第一選択として推奨する。一方、蛋白尿のない CKD 患者においては、患者状況に応じて ACE 阻害薬 / ARB, Ca 拮抗薬および利尿薬のなかから適切な降圧薬を選択することを推奨する。
- 75 歳以上の CKD ステージ G1～G3 では 75 歳未満と同様に選択するが、ステージ G4, G5 では Ca 拮抗薬（CCB）を第一選択とする。
- 血圧には季節変動があり、夏季に血圧が低下する患者では一時、降圧薬の減量あるいは中止を考慮してよい。

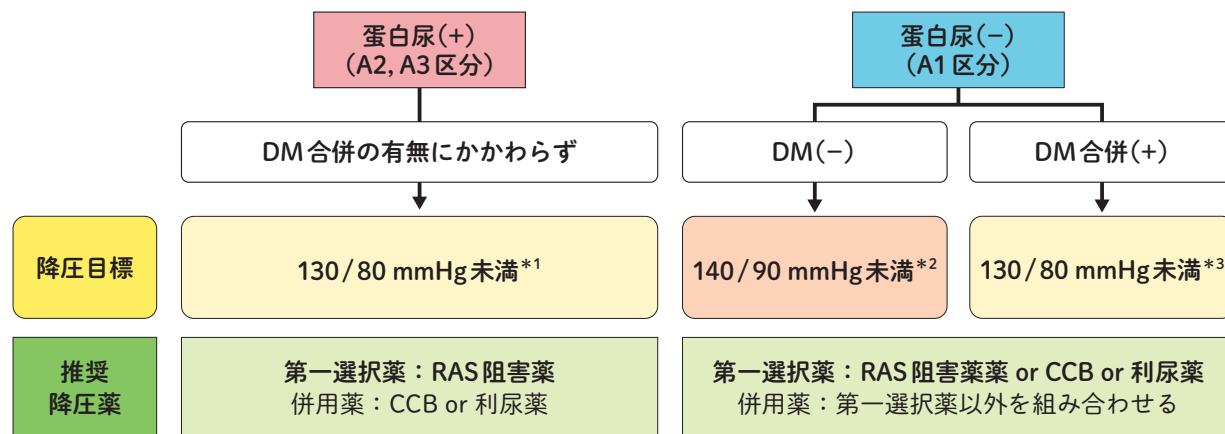
I. 降圧目標 (図)

- ・高血圧合併 CKD における降圧目標は、糖尿病の有無にかかわらず蛋白尿陽性の CKD 患者（A2, A3 区分）では 130/80 mmHg 未満を降圧目標とする^{a,b}。
- ・蛋白尿陰性の CKD 患者（A1 区分）の降圧目標は糖尿病合併の患者で 130/80 mmHg 未満、糖尿病非合併で 140/90 mmHg 未満とする^{a,b}。
- ・一方、75 歳以上の高齢患者では全区分で 150/90 mmHg 未満、有害事象なく忍容性があれば 140/90 mmHg 未満を目標とする（第 13 章 (p. ●●) 参照)。
- ・降圧の下限値については、具体的な血圧値の記載はないが、降圧強化時には低血圧やめまいなどには十分注意する。
- ・最近改訂された KDIGO 血圧管理ガイドラインにおいて非透析 CKD 患者の血圧管理に関して「自動診察室血圧（automatic office blood pres-

sure : 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」と記載されている^{1,2}。AOBP 120 mmHg は、通常の診察時血圧 130 mmHg に相当する。

II. 降圧薬の選択

- ・高血圧合併 CKD における降圧薬の選択は、糖尿病の有無にかかわらず蛋白尿の有無を参考に検討する。
- ・糖尿病の有無にかかわらず蛋白尿陽性の CKD 患者（A2, A3 区分）においては、ACE 阻害薬 / ARB の腎保護に関するエビデンスは多く、また他剤と比較した優位性が示されていることから、ACE 阻害薬 / ARB を第一選択として推奨する^{a,1}。
- ・一方で糖尿病の有無にかかわらず蛋白尿のない CKD 患者においては、RAS 阻害薬の優位性・有効性を示すエビデンスが現段階では十分ではなく³⁻⁵、患者状況に応じて ACE 阻害薬 / ARB,



- ・75歳以上では全区分で150/90 mmHg未満を推奨【2C】，有害事象なく忍容性があれば140/90 mmHg未満へ
- ・CKDステージG4, G5の75歳以上では，CCBを第一選択薬として推奨

*1：G1, G2：DM(-)【1C】，DM(+)[B1]，G3～G5【2C】

*2：G1, G2【1A】，G3～G5【2C】

*3：G1, G2【1B】，G3～G5【2C】

図 CKD患者への降圧目標（診察室血圧）と推奨降圧薬（ガイドライン委員会作図）

Ca拮抗薬および利尿薬の中から適切な降圧薬を選択することを推奨する。

- ・利尿薬については，CKDステージG1～G3ではサイアザイド系利尿薬，G4, G5では長時間作用型ループ利尿薬の使用を考慮する。
- ・蛋白尿（+）の場合の第二選択以降の併用薬は，Ca拮抗薬または利尿薬を考慮する。
- ・蛋白尿（-）の場合の第二選択以降の併用薬は，第一選択薬以外の2剤または3剤を組み合わせる（ただしACE阻害薬とARBの併用を除く）。
- ・75歳以上のCKDステージG1～G3では75歳未満と同様に選択するが，ステージG4, G5ではCa拮抗薬を第一選択とする。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（第13章（p. ●●）参照）。
- ・ACE阻害薬/ARBはいずれの病態においても第一選択となり得るが，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，慎重に経過観察を行い，新規に降圧剤を処方した際には，腎機能や電解質を血液検査で確認する。これらの出現時には速やかな減量・中止を検討またはCa拮抗薬への変更を考慮する。

- ・ただし，長期的なACE阻害薬/ARBの減量中止については，心血管イベント抑制やCKD進展抑制とのバランスを考慮したうえで，体液量は正やK吸着剤処方にて対応が可能かどうか十分検討しつつ症例ごとに慎重に判断する（第11章（p. ●●）参照）。
- ・生命予後や腎予後を改善する可能性のある薬剤については，ACE阻害薬/ARBに加えて，ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）やアンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（ARNI）が話題となっている。現段階では，高血圧合併CKDにおける降圧薬としてのエビデンスは十分ではないが，今後の選択肢として重要となる可能性がある（第2章「心不全管理」の項（p. ●●）参照）。

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 2023
- 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

引用文献

1. KDIGO Blood Pressure Work Group. *Kidney Int* 2021 ; 99 (3S) : S1-87.
2. Tomson CRV, et al. *Ann Intern Med* 2021 ; 174 : 1270-1281.
3. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2002 ; 288 : 2981-2997.
4. Rahman M, et al. *Ann Intern Med* 2006 ; 144 : 172-180.
5. Agodoa LY, et al. *JAMA* 2001 ; 285 : 2719-2728.

3. CKD における心不全

Points

- CKD では心不全の頻度が高く、CKD に伴うさまざまな異常がその病態にかかわる。
- 腎機能低下、尿蛋白の増加に伴い心不全の頻度が増加していく。
- CKD においても心不全と貧血、鉄欠乏の関係は重要であり、適切な管理が重要と考えられる。
- CKD においても高カリウム血症、低カリウム血症が心不全を含んだ心血管疾患（CVD）発症に係るため、適切な K 管理が重要である。
- CKD におけるミネラル骨代謝異常の管理は、心不全イベント抑制の観点から考慮されるべきである。
- 心不全治療薬の使用に関しては、CKD ステージ G4、G5 においては患者像に合わせてその治療を検討すべきである。

I. CKD における心不全の臨床的特徴

- ・CKD では心血管疾患 CVD の合併症が多いことが知られているが、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¹。この理由としては、CKD に伴うさまざまな異常が心不全進展の病態機序にかかわることが考えられている（図 1）。
- ・腎機能の低下に伴い、心不全の合併頻度が増えていくことが報告されているが、蛋白尿の増加に伴ってもその頻度が上昇していくこともわかっている（図 2）²。
- ・心不全のみならずその他の CVD においても腎機能低下および蛋白尿の存在は重要なリスク因子であり、日常診療において、腎機能のみならず、蛋白尿を評価する。
- ・尿蛋白量は重要であり、たとえ微量アルブミン尿の存在でも心不全を含めた CVD 発症に係るため³、尿定性検査のみならず、糖尿病患者においては尿アルブミン/クレアチニン比、非糖尿病患者においては尿蛋白/クレアチニン比を評価する。

II. 心腎貧血症候群

- ・心腎貧血症候群（CRAS）という概念が提唱されているが⁴、CKD では、心不全の発症に貧血が強く関わることを報告されている⁵。近年ではこれに加えて鉄動態も重要であることがわかってきており、心腎貧血鉄症候群という概念も提唱されている（図 3）。したがって、適切な貧血治療が重要である。（第 9 章（p. ●●）参照）
- ・心不全の病態、臨床経過には体内の鉄動態が影響を及ぼすことが報告されており⁶、CKD においても絶対的鉄欠乏（鉄飽和率低値、フェリチン低値）、相対的鉄欠乏（鉄飽和率低値、フェリチン正常）が心不全発症にかかわることが報告されているため（図 4）⁷、鉄動態には注意を払う必要がある。したがって、鉄飽和率、フェリチンを評価し、鉄補充の必要性およびエリスロポエチン製剤や HIF-PH 阻害薬の必要性を検討すべきである。（第 9 章（p. ●●）参照）
- ・低カリウム血症および高カリウム血症が心不全患者での生命予後に関係することが知られており、CKD を合併した場合も同様である⁸（図 5）。

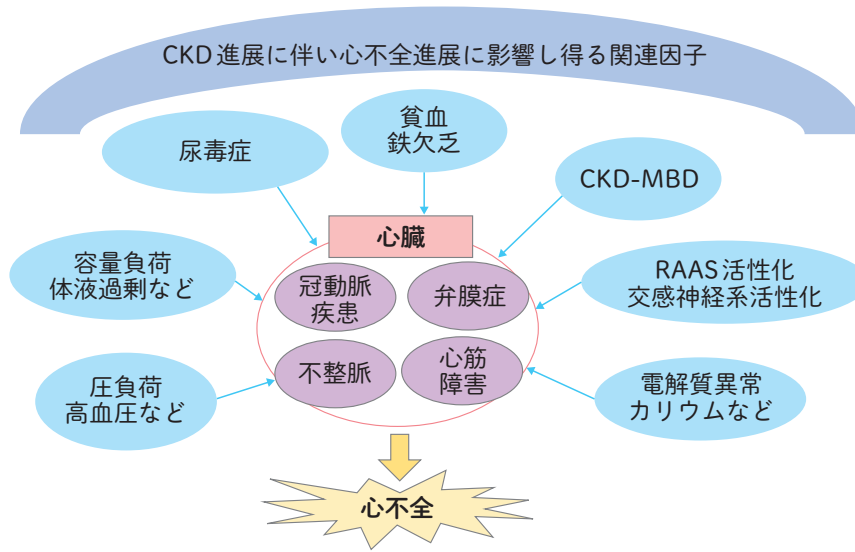


図1 CKDにおける心不全進展

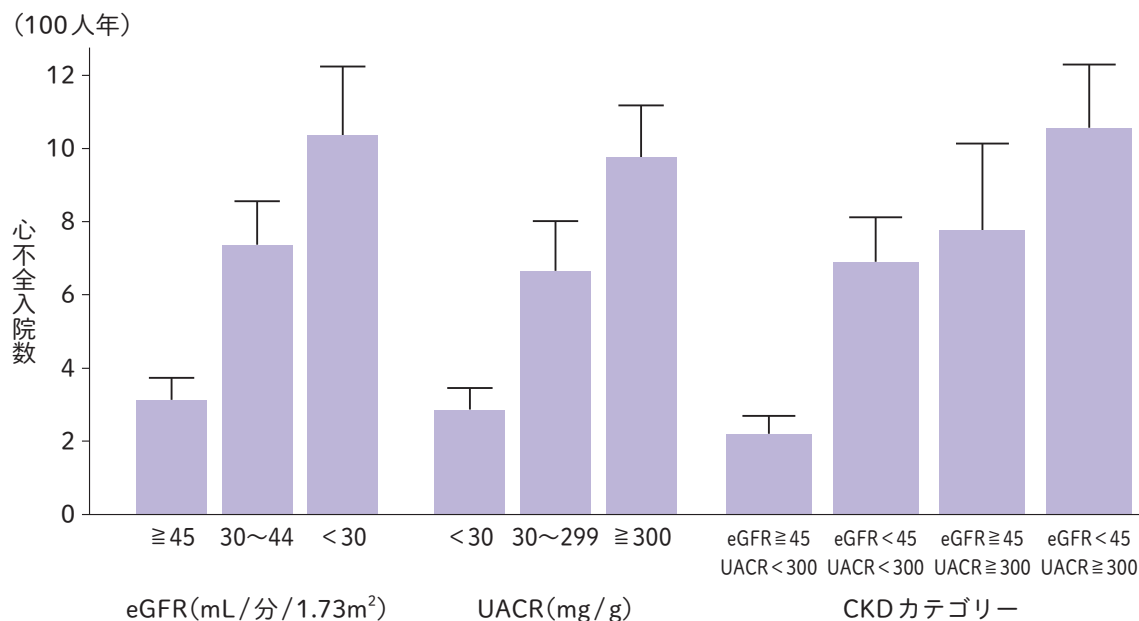


図2 CKDにおける心不全の頻度

UACR：尿アルブミン

(Bansal N, et al. J Am Coll Cardiol. 2019 ; 73 : 2691-2700.²⁾)

心不全では、K濃度に影響するレニン-アンジオテンシン-アルドステロン (RAAS) 系阻害薬や利尿薬の使用の頻度が高く、Kの適切な管理が重要である (第8章 (p. ●●) 参照).

・CKDではミネラル骨代謝異常が心不全発症に関

係するという病態機序が考えられており⁹⁾(図6), 血清P濃度, 血清Ca濃度, 血清PTH濃度を測定し, CKD-MBDの適切な管理を行うことも重要である (第10章 (p. ●●) 参照).

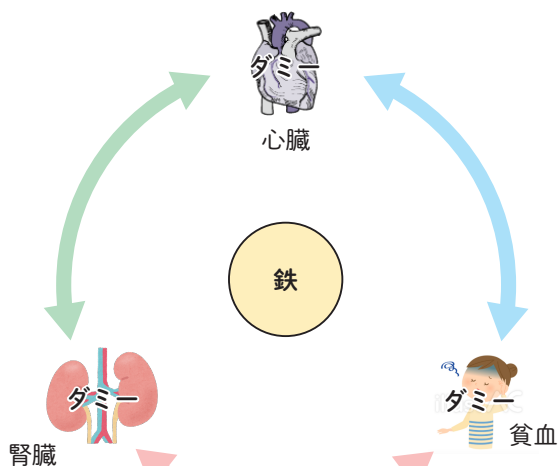


図3 心腎貧血鉄症候群

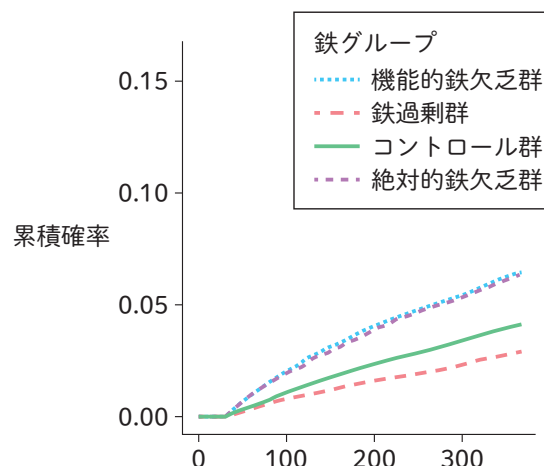
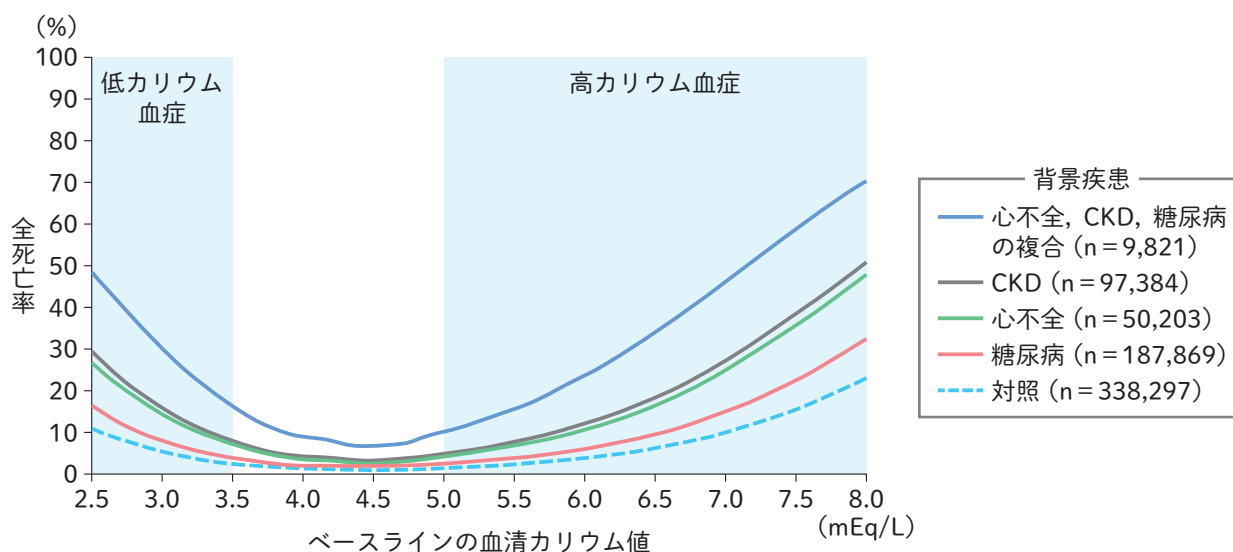


図4 CKDにおける鉄動態と心不全発症

(Cho ME, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2021 ; 16 : 522-531.⁷⁾
FID : 機能的鉄欠乏症



3次スプライン曲線

共変量：年齢，性別，高血圧，心血管疾患，急性心筋梗塞，CKD（ステージG3～G5），心不全，糖尿病，RAAS阻害薬，利尿薬

図5 血清カリウム値別に見た死亡リスク

(Collins AJ, et al. Am J Nephrol 2017 ; 46 : 213-221.⁸⁾

Ⅲ. CKD ステージ G4, G5 における心不全薬物治療

・近年，心不全治療薬が次々に登場してきており，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に準拠すべきで

あるが，CKD ステージ G4, G5 においてはまだまだエビデンスは少なく，日本腎臓学会のガイドラインも参考に患者像に合わせてその治療を検討する（表1）^a。なお，薬剤の使用に関しては，CKD ステージ G4 以降では禁忌となる薬剤もあるため，添付文書や各学会からの Recom-

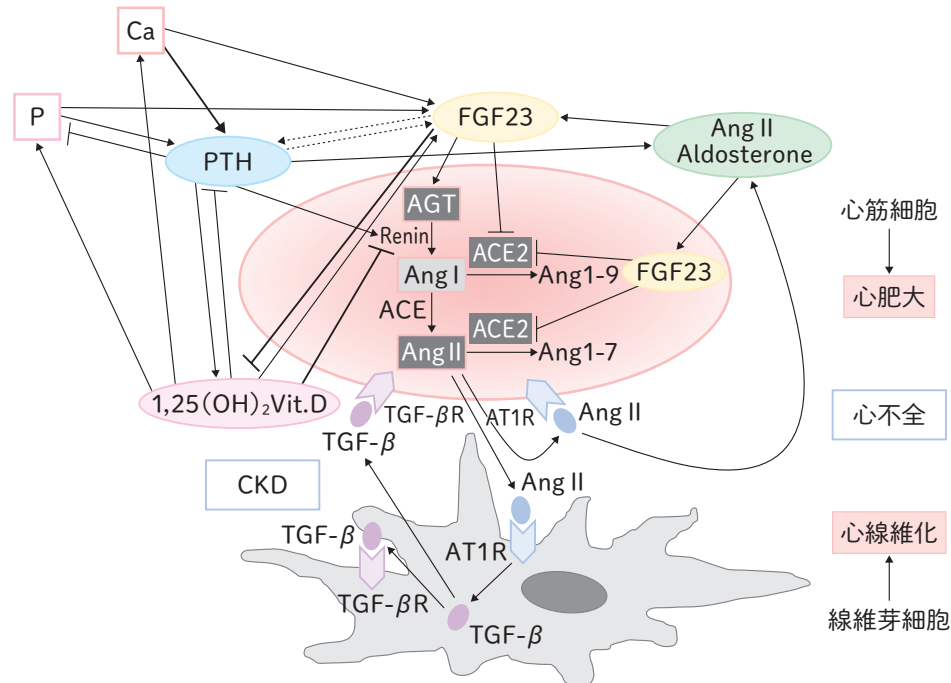


図6 CKD-MBDと心不全発症の病態機序

(藤井秀毅. 日腎会誌 2023; 65(5): @-@. 改変)

表1 CKDステージG4~G5における心不全治療薬の推奨

	CKDステージG4, G5	
	推奨クラス	エビデンスレベル
ACE阻害薬/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

(「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023」より)

mentationに準拠し、その使用を検討する^{b,c}。

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2023
- b. 日本循環器学会, 他編. 急性・慢性心不全診療ガイド

ライン(2017年改訂版)

- c. 日本腎臓学会「CKD治療におけるSGLT2阻害薬の適正使用に関するrecommendation」作成委員会編. CKD治療におけるSGLT2阻害薬の適正使用に関するrecommendation.

引用文献

1. Ishigami J, et al. J Am Soc Nephrol. 2020; 31: 405-414.
2. Bansal N, et al. J Am Coll Cardiol. 2019; 73: 2691-2700.
3. Gerstein HC, et al. HOPE Study Investigators. JAMA. 2001; 286: 421-426.
4. Silverberg D, et al. Nephrol Dial Transplant. 2003; 18 (Suppl 8): viii7-viii12.
5. He J, et al. J Am Heart Assoc. 2017; 6: e005336.
6. Alnuwaysir RIS, et al. Eur J Heart Fail. 2022; 24: 192-204.
7. Cho ME, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2021; 16: 522-531.
8. Collins AJ, et al. Am J Nephrol. 2017; 46: 213-221.
9. 藤井秀毅. 日腎会誌. 2023; 65(5): 451-457.