

特集：高血圧

III. JSH2009 改訂をめぐる話題

# リスクの層別化における CKD の位置づけ

伊藤 貞嘉

## はじめに

日本高血圧学会による高血圧治療ガイドラインが 2009 年 1 月に改訂された (JSH2009)<sup>1)</sup>。その特徴の一つが臓器障害のある患者での厳格な血圧管理である。JSH2009 では慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) は臓器障害と位置づけられている。CKD 患者は全国で 1,300 万人にも上ると推計されており、新たな国民病と位置づけられる。しかし、CKD の概念はまだ十分に定着しているとは言い難い。社会の高齢化と生活習慣病の影響により CKD 患者が急増している現状を踏まえ、CKD の重要性を多くの実地医家に理解していただくことが重要である。本稿では JSH2009 における CKD の位置づけを JSH2004 と比較して述べる。

## CKD の重要性とガイドライン

腎機能が心血管病 (cardiovascular disease : CVD) の発症や生命予後にきわめて大きな影響を与えることは以前より知られていた。富永らは 1956 年から 1965 年までの 9 年間に東北大学第 2 内科で診療を受けた本態性高血圧患者 2,164 例の 30 年間にわたる追跡調査をし、GFR が 50 未満の 5 年生存率は 30% 未満であることを報告している<sup>2)</sup>。また、1973 年から 1974 年にかけて登録された高血圧患者 10,940 例を 8 年間追跡調査した、Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP) では、血清クレアチニン値が 1.7 mg/dL 以上の患者の死亡率はそれ以下の群と比較して 3 倍以上にも達していると報告されている<sup>3)</sup>。その後、Hypertension Optimal Treatment (HOT)<sup>4)</sup> や Hypertension Out-

come Prevention and Evaluation (HOPE)<sup>5,6)</sup> などのサブ解析で、中等度の腎機能障害はもとより、尿蛋白や微量アルブミン尿さえも有意な心血管リスクであることが明らかにされた。さらに、腎機能障害とアルブミン尿の心血管リスクとしての重要性は、心不全、心筋梗塞や一般住民に至るまで、さまざまな集団で確認された。

以上のように、CVD と腎障害の間にはお互いに密接な関連があり心腎相関または心腎連関と呼ばれている。また、CKD の概念が導入され<sup>7)</sup>、腎機能障害を早期発見し、早期に介入することにより、末期腎不全や CVD の発症を予防する活動が繰り広げられている。

日本腎臓学会も CKD の概念とその正しい理解を普及する目的で多くの活動を行い、その一環として「CKD 診療ガイド」および「CKD 診療ガイドライン」を刊行した<sup>8~10)</sup>。また、CKD のステージ分類をするために糸球体濾過量 (glomerular filtration rate : GFR) を推算するが、その計算式は、日本人においてイヌリンクリアランスを測定して策定されたものである。日本人のための推算式が策定され、CKD の意義も確立したと言える。日本人の GFR 推算式、CKD の定義およびステージ分類を表 1 に示す<sup>9)</sup>。

CKD の重要性は日本高血圧学会や日本循環器学会などから刊行されているガイドラインにも謳われている<sup>1,11)</sup>。さらには、関連学会合同のガイドラインの作成にまで至る拡がりをみせている<sup>11,12)</sup>。

## JSH2009 における CKD の位置づけ：危険因子と臓器障害

血圧の分類は診察室血圧を用いて行われ、表 2 に示す通りである。JSH2004 では軽症、中等症、重症に分類されていたが<sup>13)</sup>、今回はグレードに分類されている。これは、CVD リスクは血圧のみではなく、他の危険因子も強く関与する

### Positioning of CKD in risk stratification

東北大学大学院医学系研究科 内科病態学講座腎・高血圧・内分泌学分野

表 1 日本人の GFR 推算式, CKD の定義およびステージ分類

病期 ステージ	重症度の説明	進行度による分類 GFR(mL/分/1.73 m <sup>2</sup> )
	高リスク群	≥90(CKD のリスクファクターあり)
1	腎障害は存在するが, GFR は正常または亢進	≥90
2	腎障害が存在し, GFR 軽度低下	60~89
3	GFR 中等度低下	30~59
4	GFR 高度低下	15~29
5	腎不全	<15

表 2 成人における血圧値の分類(mmHg)

分類	収縮期血圧	拡張期血圧
至適血圧	<120	かつ <80
正常血圧	<130	かつ <85
正常高値血圧	130~139	または 85~89
I 度高血圧(軽症*)	140~159	または 90~99
II 度高血圧(中等症*)	160~179	または 100~109
III 度高血圧(重症*)	≥180	または ≥110
(孤立性)収縮期高血圧	≥140	かつ <90

\*JSH 2004

からである。

CVD の発症や生命予後は血圧のほかに、糖尿病や喫煙などにより強く影響を受ける。予後影響因子には CVD の危険因子と臓器障害・心血管病の指標がある。このなかで、CKD は臓器障害に位置づけられている。表 3 と表 4 に JSH2004 と JSH2009 における心血管病の危険因子と臓器障害・心血管病を示す。JSH2004 では微量アルブミン尿は危険因子の項目であるが、JSH2009 では臓器障害に含まれている点が注目される。また、JSH2004 では CKD は慢性腎疾患と訳されており、本文中にはリスクの高い群として取り扱われていたが、JSH2009 では CKD そのものを臓器障害と位置づけた点が特徴的である。さらに、JSH2004 では血清クレアチニン値で腎臓の臓器障害を規定していたが、JSH2009 では GFR を指標としているのも重要な変更点である。このような変更は最近の重要な研究成果を反映

したものである。

血清クレアチニン値を指標とすると腎機能障害の存在がなかなか実感できない。このため、GFR を計算して腎機能を評価することは腎障害の早期発見に有用であることは容易に理解できる。一方、微量アルブミン尿はなぜ危険因子ではなく臓器障害なのか。そもそも、危険因子と臓器障害はその重みが全く違う。臓器障害の存在は、それだけでハイリスクとして取り扱われ、正常高値血圧でも厳格な治療の対象になる。注目すべきは、アルブミン尿が腎機能とは全く独立した因子であることである。ESH/ESC2007 のガイドラインでは、“微量アルブミン尿”という呼称は「病変がごく軽度であるという印象を与える」ため適切な用語ではないと明記されている<sup>14)</sup>。尿中に出ているアルブミンは微量であっても、血管障害が進んでいると考えるべきであり、アルブミン尿は危険因子ではなく、臓器障害のマーカーなのである。

元来、糸球体疾患でない高血圧、糖尿病や肥満などの病態においてアルブミン尿が出現するまでには、輸入細動脈が損傷され、その結果、糸球体高血圧から糸球体傷害へ至る過程をとる。すなわち、アルブミン尿は輸入細動脈の傷害の結果を反映していることになる。輸入細動脈は内径が高々 20 ミクロンであるが、末梢の同サイズの血管と比較すると極端に高い圧力で灌流されている(末梢血管の内圧は 20 mmHg に対して、糸球体内圧は 50 mmHg)。したがって、これらの病態におけるアルブミン尿の存在は、高い圧

表 3 予後影響因子(JSH2004)

A. 心血管病の危険因子	
高血圧	
喫煙	
糖尿病	
脂質代謝異常	(高コレステロール血症, 低 HDL コレステロール血症)
肥満(特に内臓肥満)	
尿中微量アルブミン	
高齢(男性 60 歳以上, 女性 65 歳以上)	
若年発症の心血管病の家族歴	
B. 臓器障害・心血管病	
脳	: 脳出血・脳梗塞, 無症候性脳血管障害, 一過性脳虚血発作, 認知機能障害
心臓	: 左室肥大, 狭心症・心筋梗塞, 心不全
腎臓	: 蛋白尿, 腎障害・腎不全(血清クレアチニン男性 $\geq 1.3$ mg/dL, 女性 $\geq 1.2$ mg/dL)*
血管	: 動脈硬化性プラーク, 頸動脈内膜-中膜壁厚 $>0.9$ mm*, 大動脈解離, 閉塞性動脈疾患
眼底	: 高血圧性網膜症

\*1メタボリックシンドローム: 予防的な観点から以下のように定義する。正常高値以上の血圧レベルと腹部肥満(男性 85 cm 以上, 女性 90 cm 以上)に加え, 血糖値異常(空腹時血糖 110~125 mg/dL, かつ/または糖尿病に至らない耐糖能異常), あるいは脂質代謝異常のどちらかを有するもの。

\*2eGFR(推算糸球体濾過量)は日本人のための推算式,  $eGFR=194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$  (女性は  $\times 0.739$ ) より得る。

表 4 予後影響因子(JSH2009)

A. 心血管病の危険因子	
高齢	
喫煙	
収縮期血圧, 拡張期血圧レベル	
脂質異常症	低 HDL コレステロール血症 ( $<40$ mg/dL) 高 LDL コレステロール血症 ( $\geq 140$ mg/dL) 高トリグリセライド血症 ( $\geq 150$ mg/dL)
肥満(BMI $\geq 25$ ) (特に腹部肥満)	
メタボリックシンドローム*1	
若年発症の心血管病の家族歴	
B. 臓器障害・心血管病	
糖尿病	空腹時血糖 $\geq 126$ mg/dL あるいは 負荷後血糖 2 時間値 $\geq 200$ mg/dL
脳	: 脳出血・脳梗塞 無症候性脳血管障害 一過性脳虚血発作 認知機能障害
心臓	: 左室肥大(心電図, 心エコー) 心房細動 狭心症・心筋梗塞・冠動脈再建 心不全
腎臓	: 蛋白尿(微量アルブミン尿を含む) 低い eGFR*2 ( $<60$ mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ) 慢性腎臓病(CKD)・確立された腎疾患(糖尿病性腎症・腎不全など)
血管	: 動脈硬化性プラーク 頸動脈内膜・中膜壁厚 $>1.0$ mm 大血管疾患 閉塞性動脈疾患 (低い足関節上腕血圧比: ABI $<0.9$ )
眼底	: 高血圧性網膜症

表 5 (診察室)血圧に基づいた脳心血管リスクの層別化

リスク層 (血圧以外のリスク要因)	血圧分類	正常高値 130~139/ 85~89 mmHg	I 度高血圧 140~159/ 90~99 mmHg	II 度高血圧 160~179/ 100~109 mmHg	III 度高血圧 $\geq 180$ / $\geq 110$ mmHg
リスク第一層 (危険因子がない。)		付加リスク なし	低リスク	中等リスク	高リスク
リスク第二層 (糖尿病以外の 1~2 個の危険因子, メタボリックシンドロームがある。)		中等リスク	中等リスク	高リスク	高リスク
リスク第三層 (糖尿病, CKD, 臓器障害・心血管 病, 3 個以上の危険因子のいずれか がある。)		高リスク	高リスク	高リスク	高リスク

リスク第二層のメタボリックシンドロームは予防的な観点から以下のように定義する。正常高値以上の血圧レベルと腹部肥満(男性 85 cm 以上, 女性 90 cm 以上)に加え, 血糖値異常(空腹時血糖 110~125 mg/dL, かつ/または糖尿病に至らない耐糖能異常), あるいは脂質代謝異常のどちらかを有するもの。両者を有する場合はリスク第三層とする。他の危険因子がなく腹部肥満と脂質代謝異常があれば血圧レベル以外の危険因子は 2 個であり, メタボリックシンドロームと併せて危険因子 3 個とは数えない。

力に晒されている細小動脈の損傷の存在を反映すると考えることができる<sup>15)</sup>。このように考えると、脳血管疾患や心臓血管疾患との関連が理解しやすい。

高血圧性脳出血は穿通枝領域に起こり、ラクナ梗塞や白質の虚血性病変も穿通枝の病変である。穿通枝は中大脳動脈など太い動脈から直接分岐し、脳組織を灌流する。これらの穿通枝も糸球体輸入細動脈と同様に、高い圧力にさらされ、かつ、短い距離で大きな圧較差を形成している細動脈である。冠循環も、全く同じではないが、傍髄質糸球体や穿通枝と同様の血行動態がみられる。以上のような血行動態の相同性を考えると、アルブミン尿や心血管病がPWV や大動脈の弾性などとよく相関するのが理解できる<sup>16)</sup>。

### JSH2009 における CKD の位置づけ：脳心血管リスクの層別化

脳心血管病のリスクは血圧値のみならず、危険因子の性質や数、および、臓器障害の有無を考慮して層別化されている(表 5)。CKD はそもそも臓器障害に属するので、当初から、リスク第三層、最もリスクの高い群に属することになる。前述のごとく、微量アルブミン尿があっても第三層のリスクになることを十分に認識して、血圧の管理にあたるのが重要である。

### おわりに

CKD は比較的新しい概念である。腎臓や高血圧の専門家はその重要性を十分に理解している。しかし、それだけでは、国民全体における CKD 診療、ひいては、その結果としての健康福祉の向上には届かない。CKD の重要性をわかりやすく一般に伝えると同時に、専門家はその病態生理や原因についての研究を展開し、その成果をわかりやすく一般に伝えることの繰り返しのよってのみ本当の成果が得られるであろう。ガイドラインは現在あるエビデンスをレビューしてまとめることから、実診療の指針として役立つのみならず、いまだ解決されていない問題も明らかにして、新たな臨床研究を促進する役目もある。今後の展開を期待する。

### 文 献

1. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2009. 東京：ライフサイエンス出版, 2009.
2. 富永忠広, 土川研也, 横道弘直, 他. 降圧薬継続療法下の本態性高血圧の予後. *Ther Res* 1996 ; 17 : 163-181.
3. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function : Results from the hypertension detection and follow-up program. *Hypertension* 1989 ; 13(Suppl I) : I 80- I 93.
4. Ruilope L, Salvetti A, Jamerson K, et al. Renal Function and Intensive Lowering of Blood Pressure in Hypertensive Participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. *J Am Soc Nephron* 2001 ; 12 : 218-225.
5. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril : the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 629-636.
6. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001 ; 286 ; 421-426.
7. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National kidney foundation practice guideline for chronic kidney disease, evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003 ; 139 : 137-149.
8. 日本腎臓病学会編. CKD 診療ガイド. 東京：東京医学社, 2007.
9. 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド 2009. 東京：東京医学社, 2009.
10. 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 2009. 東京：東京医学社, 2009.
11. ガイドライン解説 4「脳血管障害, 腎機能障害, 末梢血管障害を合併した心疾患の管理に関するガイドライン」. *Circ J* 2008 ; 72 (SupplIV).
12. 日本腎臓学会, 日本高血圧学会編. CKD(慢性腎臓病)診療ガイド高血圧編. 東京：東京医学社, 2008.
13. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2004, 東京：ライフサイエンス出版, 2004.
14. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension : The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007 ; 25 ; 1105-1187.
15. Ito S, Nagasawa T, Abe M, Mori T. Strain vessel hypothesis : A viewpoint for linkage of albuminuria and cerebro-cardiovascular risk. *Hypertens Res* 2009 ; 32 ; 115-121.
16. Hashimoto J, Aikawa T, Imai Y. Large artery stiffening as a link between cerebral lacunar infarction and renal albuminuria. *Am J Hypertens* 2008 ; 21 : 1304-1309.