トピックス I. 心腎連関の新展開

心腎連関の新展開

要 旨

慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) は、腎障害の重症度に比例して、心血管疾患の発症リスクが増大し、転帰不良につながる。「心腎連関」と呼称されるこの病態の規定因子である推定糸球体濾過量と蛋白尿・アルブミン尿を組み合わせることで、心血管死亡のリスクが評価されるようになった。しかし、CKDが進展すればするほど、心血管病に有効とされる薬剤のエビデンスが乏しくなるという事実から、より早期にかつ的確にリスクをとらえるという機運が高まっている。

[日内会誌 106 : 911~918, 2017]

Key words 心腎連関, 慢性腎臓病, 心血管疾患

はじめに

日本の慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) 患者は1,330万人 (成人人口の約13%) と推定されており、新たな国民病として認識されつつある。CKDは2つの重大なリスクを有する。1つは、末期腎不全への進行により、透析や移植などの腎代替療法を要することであり、もう1つは、心血管疾患 (cardiovascular disease : CVD) の発症により、健康寿命の損失や死亡率の上昇に繋がることである。これはすでに糸球体濾過量 (glomerular filtration rate : GFR) が低下しているCKDだけでなく、GFRが低下しておらず、ごく軽微なアルブミン尿を呈するステージ初期のCKDでも、CVDの罹患率が増大することが証明されている。さらに、重要なことは末期腎に進行するよりもCVDで死亡するリスクの方が高いことである¹⁾。すなわち、CKD管理においては血清クレアチニンや推算糸球体濾過量

(estimated glomerular filtration rate : eGFR) という腎機能だけに注目するのではなく、CVDによる死亡リスクを考慮に入れたうえで、全身を診るというとらえ方が必要になるということである。一方で、心機能低下症例では、腎血流の減少、静脈系のうっ血などの血行動態的な関与とレニン・アンジオテンシン系や交感神経系の賦活化を介して腎機能が低下することが知られている。これら2臓器の機能障害が互いに結びつく現象は「心腎連関」と呼ばれるようになった。

心腎連関の概念が提唱されてから10年以上経過し、心腎連関は心臓病と腎臓病が併発しやすいという単なる現象論的な特徴づけにとどまらず、心臓と腎臓の両臓器間におけるクロストークの存在をより生理学的、生化学的に基づいたメカニズムで解釈されるようになってきている。

松井 勝

斎藤 能彦

奈良県立医科大学第1内科

Treatment of Kidney Disease from the View of Organ Crosstalk. Topics : I. New insights into cardiorenal connection.
Masaru Matsui and Yoshihiko Saito : First Department of Internal Medicine, Nara Medical University, Japan.

図1 腎機能別の死亡率と心血管疾患発症率 (Go AS, et al : N Engl J Med, 2004)

1. eGFR低下とCVDリスク

米国では、20歳の透析患者と80歳の生存率が同等であったとする報告がある。CKDの究極的な状態である透析患者は透析導入から5年、10年生存率はそれぞれ約60%、36%であり²⁾、これは一般的な癌患者の生存率と比較されるほど予後不良である。その最たる死因は心不全や脳血管障害を含めたCVDであり、透析患者は心腎連関の病態の最重症例といえる。また、末期腎までに至らずとも、腎障害の進行と心血管イベントの発症数の増加が正比例することは多数の疫学調査からも明らかである。112万人の米国成人を対象にした観察研究では、eGFRが低下するごとに死亡率やCVD発症率、そして入院率が有意に上昇することが報告された(図1)³⁾。久山町研究では、CKDを有する症例はCVDを合併する頻度が高く、特に、男性では冠動脈疾患のハザード比が2.26、女性では脳梗塞のハザード比が1.91とCKD群で有意に高率であった。また、吹田研究では、CVDハザード比は、eGFR 60 ml/分以上の患者群に比してeGFR 50～59 ml/分の軽度腎障害を有するCKD患者で1.75、eGFR 50 ml/分未満の中等度以上の腎障害を有するCKD患者では2.48であり、腎機能障害の程度に応じてCVDリスクが上昇すること、軽

度腎障害でも十分なリスクになることが確認された。また、堀尾ら⁴⁾は、CKDは心房細動の新規発症に対して2.18倍のリスクを有することを示し、CKDは動脈硬化疾患のみならず不整脈発生の危険因子であることも明らかにしている。

このようにCKDとCVDの密接な関係はもはや確立された概念である。CKDでは、腎機能障害の進展に伴って、高血圧や脂質異常症などの動脈硬化促進因子を高率に合併し、また腎障害を発症させる基礎疾患として高血圧や糖尿病が深く関与しているため、古典的危険因子の集簇した病態とみなすことができる。実際、CKDの基礎疾患が慢性腎炎である症例に比べて、高血圧性腎疾患や糖尿病性腎症の症例の方が、約3～6倍CVDリスクが高いことが証明されている⁵⁾。我々は、1,303名のCKD症例においてCVDと末期腎不全の発症を3年間追跡調査した結果、eGFR 60 ml/分未満の腎機能障害は古典的危険因子である糖尿病、高血圧症や脂質異常症よりもCVDと末期腎不全に対するハザード比が高値であった(図2)。したがって、CKDは古典的冠危険因子よりCVDリスクが高く、より重大なリスクファクターであると認識する必要がある。さらに、CKDに糖尿病や高血圧の合併が心血管死亡のリスクにどのように影響するかを調査したメタ解析では、糖尿病の合併はCKDの重症度に関

図2 心血管疾患・末期腎不全の発症と各リスクファクターとの関係

図3 CKD重症度別にみた糖尿病・高血圧の合併有無と心血管死亡の関連性

係なく、一律に心血管死亡のリスク上昇に寄与した(図3)⁶⁾。一方で、高血圧の合併は軽症CKDでは心血管死亡のリスクを上昇させたが、重症CKDではむしろ正常血圧群の方でリスクが高くなった⁷⁾。宮城長陵CKD研究でも、高血圧とCVDリスクに有意な関連性は認められず、逆に収縮期血圧110 mmHg未満、拡張期血圧70 mmHg未満でCVDや死亡の発症リスクがおおよそ2倍高かったと報告されている⁸⁾。以上より、CKDステージ4~5では血圧が正常であってもCVDリスクが高いこと、過剰な降圧はかえってCVDリスクを増加させる可能性があることに留意すべきである。

2. アルブミン尿とCVD

CKDの診断の中には0.15 g/gCr以上の蛋白尿あるいは30 mg/gCr以上のアルブミン尿が定義として採用されており、随時尿中の蛋白濃度あるいはアルブミン濃度を尿中クレアチニン濃度で割ることによって算出される。日本では、アルブミン尿の測定対象者は尿定性検査で尿蛋白陰性か(1+)であり、保険適用とされているのは糖尿病患者に限定されている。

HOPE研究では⁹⁾、アルブミン尿の存在はCVDリスクを1.83倍、死亡リスクを2.09倍、心不全入院を3.23倍上昇させ、eGFRの低下と同様にアルブミン尿もCVDや死亡の独立した危険因子で

図4 アルブミン尿とCVDリスクの関係

あることが証明された。また、アルブミン尿を有する非糖尿病患者はアルブミン尿のない症例に比して、CVDの発症リスクが1.61倍と有意に高く、アルブミン尿のCVDリスクは糖尿病患者に限定したものではないと主張されている。さらに、尿中アルブミン濃度は、ごくわずかであってもCVDリスクの上昇に関与すること¹⁰⁾、CVDリスク比とは正比例の関係で閾値がないこと、eGFRの低下と組み合わせると、CVDリスクがより上昇することも報告されている(図4)¹¹⁾。このように、蛋白尿やアルブミン尿の測定がCKDの診断や治療効果の指標のみならず、CVDのリスク評価としても重要であることが認識されている。

3. eGFRと蛋白尿・アルブミン尿のパネル化

死亡率と末期腎不全の発症率を比較した米国の観察研究では、CKDのどのステージにおいても、末期腎不全の発症率よりも死亡率の方が高いことが知られている¹⁾。また、糖尿病の大規模臨床試験では、糖尿病性腎症のステージの進行よりも死亡率の方がやはり高いことが示されている¹²⁾。これらの研究結果から、CKDの管理目標として末期腎不全への進行を抑えるということだけでは不十分であり、心血管死亡のリスクも極力抑えなければならないことが理解され

る。そこで、2011年、Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)により、eGFRとアルブミン尿でパネル化されたCKD重症度別の心血管死亡と末期腎不全のオッズ比が提案された(表)¹³⁾。この表の特徴として、CKDステージG3(eGFR 30~60 ml/分)をG3a(eGFR 45~60 ml/分)とG3b(eGFR 30~44 ml/分)に分割されたことがある。ここで分割された主な理由は、今までの疫学調査からG3aからG3bへのステージの上昇がCVDリスクや末期腎不全の発症リスクを飛躍的に上げることがわかったからである。実際、ステージG3bのeGFR 30~44 ml/分がCKDの合併症である貧血、代謝性アシドーシス、高K(カリウム)血症、高P(リン)血症の発症閾値である。つまり、心腎連関の対策として重要なことは、1つはすでに進行したステージG4やG5症例からではなく、ステージG3bの段階で合併症を含めた治療介入をすることである。もう1つは、より早期の治療介入をすることによって、ステージG3bまでの進行を回避させることである。

特に、蛋白尿・アルブミン尿が多いCKD症例では、レニン・アンジオテンシン系阻害薬はCKD進行に対して抑制的に作用し、アルブミン尿の減少がCVDリスクを減少させる可能性があることも示唆されている。最近、2型糖尿病症例において、sodium glucose cotransporter

表 CKDガイドライン (Levey AS: Kidney Int 2011; 80: 17-28より引用, 改変)

心血管死亡				
	ACR <10	ACR 10 ~ 29	ACR 30 ~ 299	ACR ≥300
eGFR ≥105	0.9	1.3	2.3	2.1
eGFR 90~104	Ref	1.5	1.7	3.7
eGFR 75~89	1.0	1.3	1.6	3.7
eGFR 60~74	1.1	1.4	2.0	4.1
eGFR 45~59	1.5	2.2	2.8	4.3
eGFR 30~44	2.2	2.7	3.4	5.2
eGFR 15~29	14	7.9	4.8	8.1

ACR: 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)

末期腎不全				
	ACR <10	ACR 10 ~ 29	ACR 30 ~ 299	ACR ≥300
eGFR ≥105	Ref	Ref	7.8	18
eGFR 90~104	Ref	Ref	11	20
eGFR 75~89	Ref	Ref	3.8	48
eGFR 60~74	Ref	Ref	7.4	67
eGFR 45~59	5.2	22	40	147
eGFR 30~44	56	74	294	763
eGFR 15~29	433	1,044	1,056	2,286

CKD診療ガイド2012 p.4 表3

(SGLT) 2阻害薬であるエンパグリフロジンは心血管イベントを減少させることが報告されたが、そのサブ解析でエンパグリフロジンは複合腎イベントも39%減少させた¹⁴⁾。また、エンパグリフロジン10 mg投与群も25 mg投与群もプラセボ群に比して、eGFRの経年的変化を緩やかにした(図5)。エンパグリフロジンは近位尿細管でナトリウムの再吸収を抑制することで、輸入細動脈の血管抵抗を変化させ、糸球体内圧を6~8 mmHg程度低下させることが知られており、本研究の腎イベントの減少には、糸球体の過剰濾過を抑制したことが大きく寄与しているのではないかと考察されている。しかしながら、複合腎イベントの中で、糸球体の過剰濾過の結果生じるとされるアルブミン尿の発症率に関してはプラセボ群とエンパグリフロジン群で有意な差が認められなかったために、エンパグリフロジンのCKD進展抑制機序に関しては、さらなる研究の集積が必要と思われる。

4. eGFR高値・eGFRの推移と死亡リスク

これまで、eGFRの低下とCVDの発症率や死亡率の増加について説明してきたが、近年eGFRが高すぎるのもかえって死亡率を増加させることも新たに認識されつつある。すなわち、eGFRと死亡率との関係にはJカーブ現象があるということである(図6)。この事実は、例えば、筋力低下が顕著な高齢者などのクレアチニンが低くなる(すなわち、eGFRが高くなる)患者群において、死亡率が高いのであろうと推察されてきた。しかしながら、近年の報告では、eGFRの高値と死亡率の上昇との関連性には筋力低下とは関係なく、糸球体の過剰濾過を反映していることが示されている^{15,16)}。糸球体の過剰濾過は糖尿病、高血圧、肥満などの様々な病態ならびに喫煙や運動不足などの生活習慣によって引き起こされ、CKD進展や転帰不良と関連することが明らかになっている。

Parkらは、eGFR高値群はeGFR正常群に比して全死亡のハザード比が1.38であり、その中で特に感染症や肝疾患での死亡ハザード比が高かつ

図5 エンパグリフロジン投与とeGFRの推移

図6 eGFR高値と死亡率の関係

たが、心血管死のハザード比も1.66で有意であったと報告している¹⁵⁾。また、eGFRの経年的変化と死亡率との関連性が調査された研究では、eGFRが減少する患者群だけでなく、eGFRが増加する患者群も総死亡のハザード比が高く、eGFRの推移と死亡率の関係にもJカーブ現象が認められた¹⁶⁾。具体的には3年間でeGFRが不変の群に比して、eGFR 9 ml/分減少しても増加しても、心血管死亡のリスクが増大し、それぞれのハザード比は1.33と1.46であった。また、体重の増減や筋力低下が少ない症例を除いたサブ解析でも同様のJカーブ現象が得られることから、本研究においてもeGFRの経年的上昇が筋力低下によらないことを主張している。したがって、eGFR高値群も死亡リスクが高いということ、1回のeGFRの測定だけでなく、eGFRの経年的な推移も評価に入れることで、より精度の高いリスク管理が可能になるということである。

5. 心腎連関に関する分子機序

CKDステージの初期ではレニン・アンジオテンシン系阻害薬やスタチンの投与が心血管疾患の発症の予防に有効であるが、CKDステージが進行するごとに徐々に効果は弱くなり、透析患者でこれら薬剤の投与が心血管疾患発症の予防に有効であるというエビデンスは乏しくなる。すなわち、CKD患者では高血圧、脂質代謝異常などの古典的な動脈硬化の危険因子のみが心血管疾患の発症率の上昇に寄与しているとは考えにくい。現在でもなお、心腎連関の機序には不明な点が多く残されているが、心腎連関の分子機序として、FGF (fibroblast growth factor) 23/Klotho系による血管石灰化の促進、交感神経系やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の亢進、血管内皮細胞における一酸化窒素の産生低下、酸化ストレスの増大、慢性炎症などの複数の病態の関与が考えられている。

FGF23は、その中でも血管石灰化の発生機序

に関する有力な因子である。FGF23は近位尿細管におけるP再吸収を促進させることにより、血清P濃度を調節しているが、腎機能障害では、血清P濃度の正常化を維持するために代償的にFGF23が上昇することが知られている。その代償的上昇はCKDステージ初期から始まり、CKDステージの進行ごとにFGF23は増加し続ける。そして、ステージG3bの末期以降でその代償機構が破綻し、血清P濃度の上昇が始まる。また、大規模疫学調査で、血清FGF23が心血管イベント、総死亡、末期腎不全の発症に対して臨床的に優れたバイオマーカーであることはすでに証明されている¹⁷⁾。つまり、血管石灰化を予防するための早期治療介入には血清P濃度よりもFGF23を指標にする方が有用であろうと考えられる。

我々は、血管内皮増殖因子ファミリーに属する胎盤増殖因子 (placental growth factor : PlGF) はCKDで血管内皮細胞における内皮機能障害や酸化ストレスの発生機序に関与し、動脈硬化病変に対して促進的に働くことを証明してきた。また、ヒトでは血清PlGF濃度は腎機能障害の重症度に比例して増加し、CKD症例で血清PlGF濃度がCVDや全死亡の発症の独立した予測因子であった¹⁸⁾。また、2年以内のCVD発症に対する予測能はPlGFとBNP (B-type natriuretic peptide) はほぼ同等であり、それぞれのAUC (area under curve) は0.77と0.76であった。さらに、PlGFとBNPを組み合わせることで、AUCは0.80と有意に向上し、心腎連関のバイオマーカーとして有力な候補になる可能性を示した。これ以外にも、心腎連関に関与した因子は多数輩出されており、心腎連関の新たな治療介入につながるものが期待される。

おわりに

以上、心腎連関について最近のトピックスも加えて概説した。糖尿病や高血圧症を基礎疾患

とするCKD症例は今後も増加し続ける可能性が高く、早期治療介入によりCKDステージの進行や心血管疾患の発症リスクを軽減できる可能性がある。一方で、腎機能がよすぎる症例や腎機能の経年的な推移にも着目して、CKD診療にあ

ることが重要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Keith DS, et al : Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 164 : 659-663, 2004.
- 2) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況. *透析会誌* 49 : 1-34, 2016.
- 3) Go AS, et al : Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351 : 1296-1305, 2004.
- 4) Horio T, et al : Chronic kidney disease as an independent risk factor for new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients. *J Hypertens* 28 : 1738-1744, 2010.
- 5) 日本腎臓学会編：CKD診療ガイド2012. 東京医学社, 東京, 2012, 1-145.
- 6) Fox CS, et al : Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes : a meta-analysis. *Lancet* 380 : 1662-1673, 2012.
- 7) Mahmoodi BK, et al : Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension : a meta-analysis. *Lancet* 380 : 1649-1661, 2012.
- 8) Yamamoto T, et al : Relationship between low blood pressure and renal/cardiovascular outcomes in Japanese patients with chronic kidney disease under nephrologist care : the Gonryo study. *Clin Exp Nephrol* 19 : 878-886, 2015.
- 9) Gerstein HC, et al : Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 286 : 421-426, 2001.
- 10) Klausen K, et al : Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 110 : 32-35, 2004.
- 11) Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, et al : Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts : a collaborative meta-analysis. *Lancet* 375 : 2073-2081, 2010.
- 12) Adler AI, et al ; UKPDS GROUP : Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes : the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 63 : 225-232, 2003.
- 13) Levey AS, et al : The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease : a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 80 : 17-28, 2011.
- 14) Wanner C, et al : Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375 : 323-334, 2016.
- 15) Park M, et al : Renal hyperfiltration as a novel marker of all-cause mortality. *J Am Soc Nephrol* 26 : 1426-1433, 2015.
- 16) Naimark DM, et al : Past decline versus current eGFR and subsequent mortality risk. *J Am Soc Nephrol* 27 : 2456-2466, 2016.
- 17) Isakova T, et al : Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 305 : 2432-2439, 2011.
- 18) Matsui M, et al : Placental growth factor as a predictor of cardiovascular events in patients with CKD from the NARA-CKD Study. *J Am Soc Nephrol* 26 : 2871-2881, 2015.