

冠動脈疾患と慢性腎臓病

鈴木 洋通

Suzuki H: Risk of coronary heart disease and chronic kidney disease. J Jpn Coron Assoc 2009; 15: 166-170

I. はじめに

慢性腎臓病(CKD: chronic kidney disease)が心血管疾患の重要な危険因子であると広く認識されるようになった¹⁾。しかしこれは、やや概念的であり、実際にどう臨床現場で理解し、日常診療に活かすかといういくつかの問題が生じてくる²⁾。ここではCKDと心血管疾患の中でも冠動脈疾患に焦点を当てて考えていきたい。

II. CKDとは

CKDは2000年初め頃に米国心臓学会と腎臓学会が協同で提出してきた定義で、表1に示した。この表をみるとCKDは腎臓に何らかの異常が想定される疾患群をさしていると考えるのが妥当である^{3, 4)}。慢性腎臓病(CKD)の定義としては推算GFR(糸球体濾過量: glomerular filtration rate)で60 ml/分/1.73 m²未満もしくは腎臓に何らかの異常を尿、血液、画像診断、組織診断で認められるものとしている。尿異常をどう定義するかは具体的ではないので、尿潜血(+)や白血球数1~5/1視野などの軽微な異常も含まれてしまう可能性がある。血液の異常としては血清クレアチニンと血液尿素窒素の異常値ということになるが、血液尿素窒素が高値の場合、それを腎臓異常とすべきか否かははっきりとは定められていない。また画像診断での異常の定義も曖昧である。

腎臓医の立場からみると、冠動脈疾患と密接に関連してくるCKDは、現在の日本では糖尿病と高血圧が基になっていると考えてよいと思われる⁵⁾。糖尿病も高血圧もその際に何が重要なポイントとなるかであるが、年齢に注意を払う必要がある。年齢が重要となるという意味は、血清クレアチニン値が年齢によって正常値が補正されていないために、50歳の男性と80歳の女性で、もし血清クレアチニン値が0.8 mg/dlという場合、前者は正常の推算GFR(eGFR)で75 ml/分/1.73 m²であり、後者は48 ml/分/1.73 m²ということでCKDと分類される。した

がって、eGFRによって腎機能の障害の程度を評価することが重要である。次に、微量アルブミン尿もしくは蛋白尿があるか否かによる。ここで糖尿病と高血圧ではeGFR、微量アルブミン尿、蛋白尿のもつ意義が少しずつ異なっている可能性がある⁶⁾。すなわち、高血圧患者で微量アルブミン尿がみられた場合、糖尿病とは若干異なり、それが蛋白尿、さらに腎機能障害への進行は比較的少なく、あっても緩徐である。一方糖尿病では、微量アルブミン尿は蛋白尿、腎機能障害へと進行していく過程を示している。さらに高血圧や糖尿病がみられなくてもeGFRが60 ml/分/1.73 m²未満に低下している高齢者や、微量アルブミン尿や蛋白尿を示すメタボリック症候群の患者などがあり、CKDはある意味で大変範囲の広い、かなり多くの疾患を含んでいることを念頭に置いていただきたい。

III. CKDでは心血管病変が多いとはどういう意味か

CKDでは心血管病変が多いという報告が欧米諸国のみならず本邦からも提出されている⁷⁻⁹⁾。心血管病変は、心筋梗塞、心不全、狭心症、脳梗塞、脳塞栓、脳出血、クモ膜下出血、大動脈解離など多くの異なった成り立ちの疾患を含んでいる。したがってCKDが心血管病変と合併することが多いといった時に、どの疾患を具体的に指しているのか不明瞭のことが多い¹⁰⁾。例えば本邦では心血管病変といった場合、脳血管障害(脳出血、脳梗塞、クモ膜下出血、脳塞栓)が心筋梗塞の4倍発症するが¹¹⁾、欧米諸国では心筋梗塞は脳血管障害の4倍となっている¹²⁾。したがって欧米諸国と本邦とを直接比較することは難しい。本邦では心筋梗塞が欧米諸国と比較してそれほど発症が多くないことから、海外での成績をそのままもってきて論じることは難しい。

IV. CKDと冠動脈疾患は欧米ではどう取り扱われているか

CKDの定義でも問題にしたが、海外での成績のほとんどがCKDの定義としてeGFRを用いており、糖尿病なのか高血圧なのか、さらには微量アルブミン尿や蛋白尿を伴っていたのかについても十分な検討はなされていない

埼玉医科大学腎臓内科(〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38)

表1 慢性腎臓病(CKD)の定義

1. 構造または機能の異常：GFRとは関係なく、3カ月以上にわたる組織、尿・生化学・画像所見の異常
2. 原疾患の如何に拘らずGFRで60 ml/分/1.73 m²未満

推算GFR(糸球体濾過量：glomerular filtration rate)で60 ml/分/1.73 m²未満もしくは腎臓に何らかの異常を想定する方法として、尿、血液、画像診断、組織診断があげられている。

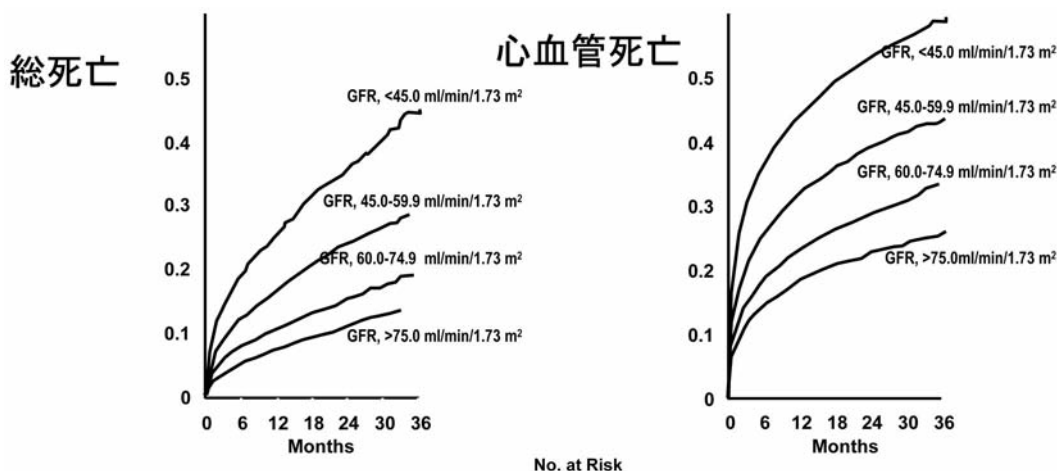


図1 心筋梗塞発症時のeGFRが総死亡と心血管事故の予後を規定する(VALiant試験より)
VALiant試験において、心筋梗塞発症時のeGFRにより少なくとも心血管死亡は発症後6カ月以内には大きな影響を受けるが、1年以上経過するとほぼ安定してくる。

い。eGFRのみでCKDを定義することは、前にも述べたように曖昧な病態を捉えていることになりかねない。しかし病態を限ってみた場合、心筋梗塞として考えた場合にどうCKDとの関わりを捉えればよいのかについていくつかの大規模臨床試験の成績からみていきたい。

1. VALiant試験から

VALiant(Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial)は心筋梗塞発症12時間以上10日以内の患者で、うっ血性心不全や左心室機能低下のみられる15,000名を対象とした¹³⁾。3群に分け、ACE阻害薬群(カプトプリル)、ARB群(バルサルタン群)、両者の併用群で総死亡、および心臓関連の死亡、非死亡とを合わせ3年に渡って検証した。結果はACE阻害薬群とARB群とでは差がなく、併用では副作用の発現頻度が増加した。この試験を心筋梗塞発症時のeGFRで予後を見た成績が発表された(図1)。VALiant試験において、心筋梗塞発症時のeGFRにより少なくとも心血管死亡は発症後6カ月以内には大きな影響を受けるが、1年以上経過するとほぼ安定してくる。これとほぼ同様な結果は以前に米国で、13万人の心筋梗塞患者の予後を見た成績と同様であった。このことは腎機能障害が進行している場合ほど冠動脈疾患の予後は悪いということがわかる。しかしその直

後に使われ始めたRA系阻害薬は少なくとも大きく予後を変えなかったということは、どう腎機能障害に対処していけばよいのかの問題を残している。

2. IDNT試験(Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial)

この試験は糖尿病腎症で蛋白尿がでている患者を対象にARB(イルベサルタン)とCa拮抗薬(アムロジピン)との比較を行ったものである¹⁴⁾。この試験ではARBは有意に蛋白尿を減少させ、かつ腎症の進行を食い止めることに成功した。しかし心筋梗塞の発症頻度を減少させることはできなかった。糖尿病腎症はCKDの中でも冠動脈疾患と密接に結びついていることが知られている。この試験結果から心血管事故の発症をみると何れにおいてもARBとCa拮抗薬とで差異が認められていない。さらにこの試験ではCa拮抗薬と同じARBは心筋梗塞の発症に関して差をつけることができなかった。

では何故腎機能障害の進行を抑制したにも拘らず、心筋梗塞の発症は変わらなかったかについてはいくつかのことが考えられる。ひとつは心筋梗塞の発症は必ずしも腎機能障害のみによっていないこと、すなわち腎機能障害のみが決定因子とは成り得ない可能性、あるいは、腎機能障害が進行していった過程で、それらの症例はエンドポイントに到達したという理由で試験から除外される

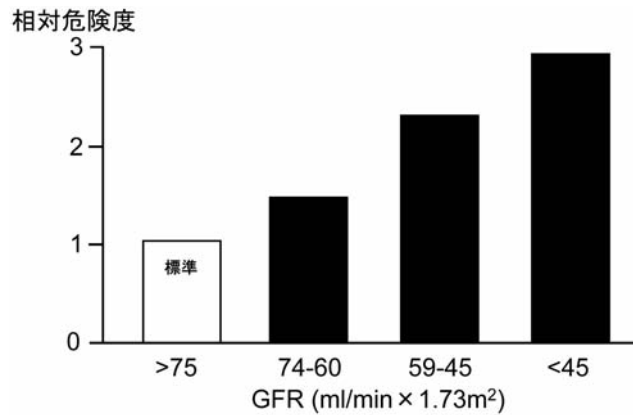


図2 本態性高血圧患者でのeGFRと冠動脈疾患発症の関係
eGFRが低くなるに従って冠動脈疾患の発症は増加する。

Copyright © 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved. Zoccali C: Renal impairment: a risk factor for ischemic heart disease. Curr Opin Pharmacol 2006; 6: 221-225. Fig. 1

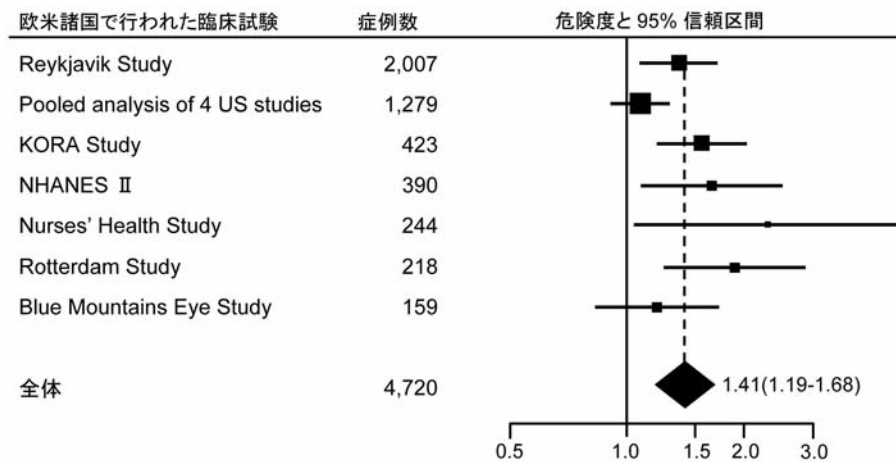


図3 西欧諸国での地域住民のeGFR 60 ml/分/1.73 m²未満と以上とでの冠動脈疾患オッズ比
ほとんどすべての調査でeGFR 60 ml/分/1.73 m²未満では以上に比べて冠動脈疾患発症のリスクが高い。

Copyright © 2007 Di Angelantonio E, Danesh J, Eiriksdottir G, et al: Renal function and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and systematic review. PLoS Med 2007; 4: e270. Fig. 3

結果、本来ならば心筋梗塞を発症する可能性が高いにも拘らず、発症する前に対象から外れている可能性も考えられる。

V. 腎機能障害と冠動脈疾患

腎機能障害を呈する高血圧患者で冠動脈疾患をみた成績が報告されている。それによれば、eGFRが下降するに従って冠動脈疾患の発症は図2⁷⁾に示すように増加する。また西欧諸国での地域住民のeGFR 60 ml/分/1.73 m²未満と以上とで冠動脈疾患のオッズ比でみてもほとんどすべての調査でeGFR 60 ml/分/1.73 m²未満では以上に比べて冠動脈疾患発症のリスクが高い(図3¹²⁾)。本邦でもほぼ同様な報告が地域住民を対象とした検討でも報告され

ている¹⁵⁾。さらに本邦ではPCI(percutaneous coronary intervention)を行った際の腎機能が心血管疾患の予後に大きく影響を与えていることが報告されている(図4¹⁶⁾)。

IV. 腎機能障害を有する患者の冠動脈疾患発症は予防できるのか

CKDではRA系阻害薬が使われていることにより、その進行が防止できると考えられている¹⁷⁾。しかしCKDと冠動脈疾患を有する患者でのRA系阻害薬の使用に関しては、現時点では両者の予後を改善するのに有効であるとはされていない¹⁸⁾。2型糖尿病では、微量アルブミン尿を減少させることで、心血管疾患が減少できる可能性を僅かに示しているに過ぎない。

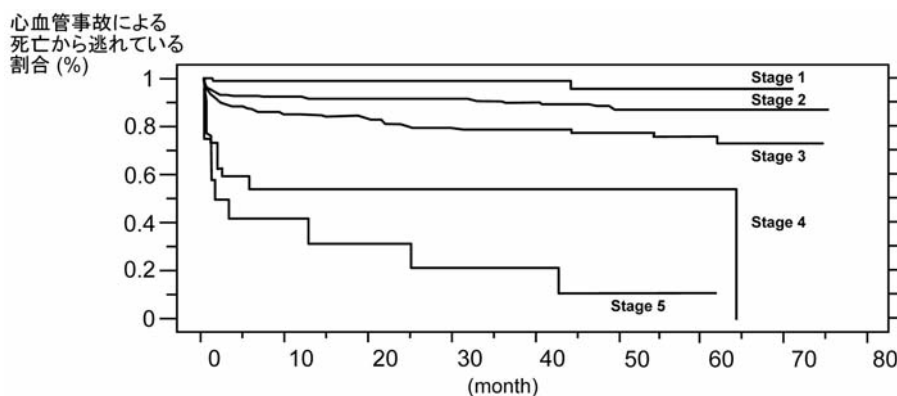


図4 CKDのstageによるPCIを受けた後の生存率
CKDのstageが進むほど生存率が低下していく。この報告ではeGFRの平均は66 ml/分/1.73 m²で35%が60 ml/分/1.73 m²未満であった。従来の試算ではeGFRが5 ml/分/1.73 m²下降すると心血管疾患が26%増加するといわれていることとほぼ一致している。

Copyright © 2007 日本腎臓学会. Inaguma D, Tatematsu M, Shinjo H, et al: Relationship between renal function at the time of percutaneous coronary intervention and prognosis in ischemic heart disease patients. Clin Exp Nephrol 2007; 11: 56-60. Fig. 1

VII. CKD 対策で忘れられている脂質への介入

CKD 対策では降圧に重点が置かれ、かつ十分な降圧と RA 系阻害薬を用いることによって全てよしとされてきた。しかし最近の食事形態の変化、とくに本邦で顕著にみられるコレステロールの上昇は、CKD の有る無しに拘らず大きな問題となっている。本邦でも脂質を下降させることが有効であるとする大規模臨床試験が行われているが、心筋梗塞の発症が少ないことより明確には差がつかない状況であった。しかし最近、国民全体で総コレステロール値が上昇傾向にあることを考えると、この問題は無視できないと思われる。事実これも外国の成績ではあるがデンマークで行われた STENO 研究では、2 型糖尿病患者では降圧、血糖コントロール、LDL-コレステロールを低下させるという総合対策が腎症の進行を防ぎ、かつ心血管疾患を減少させるとされている¹⁹⁾。従来 CKD 対策において脂質代謝に対して十分な注意が払われてこなかったことが現代は少しずつ問題となっている可能性は否定できない。

VIII. CKD と脂質代謝

CKD 患者の脂質代謝異常に関しては、従来 LDL-コレステロールレベルの上昇はないとする報告と高いとする報告とがあり、必ずしも一定の見解は得られていない²⁰⁾。しかし eGFR という新しい概念の導入、および食生活習慣の変化があり異なっている可能性が高い。一方、冠動脈疾患に関しては、脂質代謝異常をスタチンの服用により是正することで、その発症を減少させていることはよく知られている。さらに冠動脈疾患を有する患者でスタチンを使用した場合、腎機能に対してどのような影響をもたらされるのかを検討した成績が最近 2 つ報告されて

いるのでそれについて紹介したい^{21, 22)}。

4S(Scandinavian Simvastatin Survival Study)試験は冠動脈疾患を有する患者を対象にスタチンを服用することにより心血管病変を 30%以上減少させることが可能であることを示した試験である²³⁾。この試験に参加した患者の eGFR がスタチンの使用によりどうなるかを検討した。その結果はスタチン服用群では有意に腎機能障害の進行が抑制されている。この結果からいきなり CKD と冠動脈疾患の結論を導き出すことはできないが、CKD 対策で、冠動脈疾患を考える時には、スタチンの使用が今後重要になってくる可能性が高い。事実スペインで行われた一般住民を対象とした試験で、CKD を有する患者では LDL-コレステロールが 100 mg/dl 以下となっているのは 26%にしか過ぎないことが明らかにされた²²⁾。

IX. まとめ

腎機能障害と冠動脈疾患との関係は、腎機能障害が進行すれば冠動脈疾患の発症が多くなることは多くの疫学研究から示されている。しかしその関連をどう断ち切るかについては、多くの大規模臨床試験の結果から、必ずしも従来の降圧、RA 系阻害薬の使用ということのみでは十分といえないことが明らかになっている。従来、やや軽視される傾向にあった脂質対策をしっかり行うことが腎機能障害と冠動脈疾患の負の連鎖を断ち切る可能性がある。

文 献

- 1) Herzog CA: Kidney disease in cardiology. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 42-46
- 2) Stafford-Smith M: Heart and kidneys: sharing more than

- just blood. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007; **20**: 65–69
- 3) Segura J, Campo C, Ruilope LM: Effect of proteinuria and glomerular filtration rate on cardiovascular risk in essential hypertension. *Kidney Int* 2004; Suppl: S45–S49
 - 4) Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF: Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007; **116**: 85–97
 - 5) Takane H, Kanno Y, Ohno Y, Sugahara S, Suzuki H: Salt and excess food intake produced diabetic nephropathy in Japan. *Contrib Nephrol* 2007; **155**: 125–135
 - 6) Gansevoort RT, de Jong PE: The case for using albuminuria in staging chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; **20**: 465–468
 - 7) Zoccali C: Renal impairment: a risk factor for ischemic heart disease. *Curr Opin Pharmacol* 2006; **6**: 221–225
 - 8) Iseki K: Chronic kidney disease in Japan from early predictions to current facts. *Nephron Clin Pract* 2008; **110**: c268–c272
 - 9) Iseki K: Chronic kidney disease in Japan. *Intern Med* 2008; **47**: 681–689
 - 10) Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, Bleyer A, Newman A, Siscovick D, Psaty B: Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005; **293**: 1737–1745
 - 11) Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y, Doi Y, Okubo K, Wakugawa Y, Hata J, Oishi Y, Shikata K, Yonemoto K, Hirakata H, Iida M: Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Kidney Int* 2005; **68**: 228–236
 - 12) Di Angelantonio E, Danesh J, Eiriksdottir G, Gudnason V: Renal function and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and systematic review. *PLoS Med* 2007; **4**: e270
 - 13) Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberger JD, Califf RM, Pfeffer MA: Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; **351**: 1285–1295
 - 14) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I; Collaborative Study Group: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; **345**: 851–860
 - 15) Irie F, Iso H, Sairenchi T, Fukasawa N, Yamagishi K, Ikehara S, Kanashiki M, Saito Y, Ota H, Nose T: The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int* 2006; **69**: 1264–1271
 - 16) Inaguma D, Tatematsu M, Shinjo H, Suzuki S, Mishima T, Inaba S, Kurata K, Yuzawa Y, Matsuo S: Relationship between renal function at the time of percutaneous coronary intervention and prognosis in ischemic heart disease patients. *Clin Exp Nephrol* 2007; **11**: 56–60
 - 17) McClellan WM, Newsome BB, McClure LA, Cushman M, Howard G, Audhya P, Abramson JL, Warnock DG: Chronic kidney disease is often unrecognized among patients with coronary heart disease: The REGARDS Cohort Study. *Am J Nephrol* 2009; **29**: 10–17
 - 18) Lahoz C, Mostaza JM, Mantilla MT, Taboada M, Tranche S, López-Rodríguez I, Monteiro B, Soler B, Sanchez-Zamorano MA, Martín-Jadraque R: Achievement of therapeutic goals and utilization of evidence-based cardiovascular therapies in coronary heart disease patients with chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2008; **101**: 1098–1102
 - 19) Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O: Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria; the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; **353**: 617–622
 - 20) Tsimihodimos V, Dounousi E, Siamopoulos KC: Dyslipidemia in chronic kidney disease: an approach to pathogenesis and treatment. *Am J Nephrol* 2008; **28**: 958–973
 - 21) Huskey J, Lindenfeld J, Cook T, Targher G, Kendrick J, Kjekshus J, Pedersen T, Chonchol M: Effect of simvastatin on kidney function loss in patients with coronary heart disease findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Atherosclerosis*, 2008 Nov 18 [Epub ahead of print]
 - 22) Athyros VG, Mikhailidis DP, Liberopoulos EN, Kakafika AI, Karagiannis A, Papageorgiou AA, Tziomalos K, Ganotakis ES, Elisaf M: Effect of statin treatment on renal function and serum uric acid levels and their relation to vascular events in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) Study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; **22**: 118–127
 - 23) Scandinavian Simvastatin Survival Study G: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; **344**: 1383