

〈特集：心腎連関を考慮した慢性腎臓病（CKD）
のトータルマネジメント〉

序論：心腎連関

難波俊二

Cardio-renal association

Shunji Namba

Summary The cardio-renal association includes the widely known relationship between kidney function and cardiovascular disease (CVD). The interaction between renal and cardiac functions is very important for regulatory functions and hemodynamic control. Therefore, understanding these two important systems is crucial to improving the management of patients with cardio-renal disease. The relationship between the heart and kidneys occurs at multiple levels, including the rennin-angiotensin system, the sympathetic nervous system, and natriuretic peptides. Chronic kidney disease (CKD) and CVD share similar etiologic risk factors, including hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, smoking, and obesity. The majority of vascular events are caused by accelerated atherosclerosis. If these factors are controlled, then atherosclerotic process evolution, and further target-organ damage or cardiovascular events can be prevented. Therefore, prevention can be carried out not just at the first stage but along the whole continuum. CKD is a novel risk factor included at this stage that accelerates both vascular and cardiac damage.

Key words: Cardio-renal association, Cardiovascular disease (CVD),
Chronic kidney disease (CKD), Risk factor

臓器障害の連続性については約20年前、「心血管疾患（CVD）の連続性」という概念が提唱された。これはCVDにおいては危険因子のみの段階から始まり、動脈硬化の進展、心筋梗塞、心不全の発症という段階を経て死に至るという連続性があることを示すものである。近年、その連続性において、新たに慢性腎臓病（CKD）

の関与が明らかにされた。

CKDは蛋白尿や腎機能低下から腎不全・透析へ至る腎疾患であるが、CKD患者ではCVD、すなわち冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢血管病、心不全などの頻度が高いことはかねてより認識されていた。2002年、米国National Kidney Foundation, Kidney Disease Outcomes Quality

東邦大学医療センター大森病院 臨床検査部
〒143-8541 東京都大田区大森西6-11-1

Department of Clinical Laboratory, Toho University
Omori Medical Center,
6-11-1 Omori-Nishi, Ota-Ku, Tokyo 143-8541, Japan

Initiative work groupからガイドラインが提示され、CKDがCVDの危険因子であることが改めて大きくクローズアップされた。続く2003年、American Heart Associationが循環器専門家の立場からKidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Diseaseと題するScientific Statementを提出した。その後、本邦でも久山町などの疫学研究により、CKDは腎障害が進行するのみならず、心血管イベントの重要な危険因子になっていることが明らかにされた。これらにより、いわゆる「心腎連関 (cardio-renal association)」が広く認識されるに至った。

心と腎の関連であるが、腎の特徴として、正常な両腎の血流量が心拍出量の1/4の500 mL/minと、皮膚を除く主要臓器の中では最大であり、心機能の影響を受けやすいと考えられている。これは古くから知られていることであるが、心拍出量が半減する心不全では腎の血流量が1/4~1/3にまで減少する。血流量の低下した腎は様々な物質を放出し、中でも傍糸球体細胞で合成・貯蔵される蛋白分解酵素レニンを大量に分泌して、Na制御システムのレニン・アンジオテンシン系 (RAS) を賦活化し、血流量や血圧の維持を図る。レニンはレニン基質でありアンジオテンシン I (A I) の前駆物質であるアンジオテンシノーゲンに作用してA Iに変え、A Iは血管内皮細胞表面のアンジオテンシン変換酵素 (ACE) の作用で生理活性型のアンジオテンシン II (A II) に変わる。そして、A IIは近位尿細管でNa⁺の再吸収を促して血管を収縮させ、アルドステロン分泌促進、血圧維持に働く。しかし、A II濃度の高い状態が続くと腎からNa排出量も減少し、血液量が増えて心負荷が増大するため、高血圧とともに腎障害を進行させ、心血管イベントを誘発する。以前から「心と腎は兄弟のように密接な関係にある」と言われていたが、共通の背景の1つはRASの賦活化である。その活性型A IIは強力な昇圧生理活性物質であるが、心血管リモデリング (構造変化)、心筋肥大・線維化、酸化ストレス、動脈硬化にも関与している。このように、心と腎の病態の悪循環はRASの賦活化から始まるとも言われている。CKDはCVDの危険因子であることはほぼ確認されたと言える。しかし、CKDがCVDの原因であ

るか否かについては明確に証明されていないが、この相関関係については腎機能の低下、尿蛋白量ともにCVDの発症と関連があることが確認されたが、因果関係を証明する成績はない。そこでもう一つの仮説は、CKDが単なるマーカーであるとの考え方である。すなわち、CKD患者で、より多くあるいは強く、古典的CVD危険因子に曝露されているというものである。CVDの古典的危険因子とは、高齢、男性であること、高血圧、LDL高値、HDL低値、糖尿病、喫煙、身体活動低下などである。しかしながら、これらのみではCKD患者におけるリスクを十分に説明できないとされ、他の危険因子として、CKD関連非古典的CVD危険因子の関与が想定されている。CKD関連非古典的CVD危険因子としては、CKDの病型、GFR低下、蛋白尿、RAS賦活化、細胞外液量過剰、P・Ca代謝異常、脂質代謝異常、貧血、酸化ストレス、尿毒症物質、ADMA (asymmetric dimethylarginine)、Fetuin-Aなどが候補にあげられている。近年、この中で尿毒症物質の一部が血管系細胞に対して酸化ストレスの増強を介する炎症を惹起させ、内皮細胞障害をもたらすことが明らかになりつつある。

心腎連関の治療段階は大きく3つに分けられ、最初の段階は「予防 (prevent)」で、危険因子が認められるだけの時期であり、この段階で治療を開始すれば、その後の標的臓器障害 (TOD) を予防できる。次の段階は「退縮 (regress)」で、無症候性にTODが進展する時期であり、これをいかに退縮させるかが重要な課題となる。この段階では、微量アルブミン尿、左室肥大、頸動脈肥厚などのTODは治療により改善が可能であり、それにより、その後の心血管 (CV) イベントの発生を抑制することができる。そして、最後の段階は「遅延 (retard)」で、動脈硬化が進展し、心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作、狭心症などが顕在化してくる時期である。この段階で、これらのイベントの発生をいかに遅延させるかがより現実的な課題となる。

そこで、この特集では本領域でご活躍のお二人の先生に「CKDを考慮したトータルマネジメント」をテーマに血圧管理の重要性、血管内皮細胞障害と尿毒症物質の関わりについてご執筆頂いた。