

## 慢性腎臓病における虚血性心疾患の克服を目指した大規模疫学研究

Division of Nephrology, Tufts Medical Center

大阪大学医学部附属病院 腎臓内科

岡 樹史

### 1. 諸言

心血管病は慢性腎臓病（CKD）に高頻度に合併し、死亡の主因となる<sup>1,2)</sup>。各種の医療機器を用いた心疾患治療に代表されるように近年、心血管病の診療は劇的に進歩した。その一方で、CKD患者の心血管予後に劇的な改善はみられておらず、患者数の増加と相まって医療経済への負荷はますます増大している。この原因の一つとして、保存期CKDのうち、とくに腎機能が低下した症例を対象にした疫学研究やランダム化比較試験が少なく、進行性CKDにおける心血管病の有効な予防法が十分に明らかになっていないことがあげられる。

血漿B型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）濃度は、保存期慢性腎臓病（CKD）においても体液量の指標となることが報告されている<sup>3,4)</sup>。BNPを縦断的にモニタリングすることで、保存期CKD患者の体液管理が向上し良好な転帰につながる可能性があるが、このような知見は存在せず、BNPモニタリングの臨床的意義は不明である。CKDの死因の多くは心筋梗塞や心臓突然死、虚血性心不全であり<sup>5)</sup>、体液過剰は心筋肥大・血管内皮障害を惹起することで、また体液減少は血液濃縮や冠動脈血流を低下させることで、ともに虚血性心疾患の誘因となることが知られている。そこで本研究では、保存期CKD診療におけるBNPモニタリングと虚血性心疾患発症との関連につき検討した。

### 2. 方法

2005～2018年に腎臓内科に紹介された保存期CKD3～5期の外来患者のうち、20歳以上、90日以上フォローアップ期間、推定糸球体濾過量（eGFR）が10～60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>、腎代替療法施行歴や冠動脈疾患の既往がなく、心不全入院歴を有さない、の適格条件を満たす症例を解析対象とした。縦断的BNPモニタリングを行う診療を曝露因子とし、新規の虚血性心疾患イベント（致命的・非致命的急性冠動脈症候群、経皮的冠動脈形成術、冠動脈バイパス術）、および全死亡・虚血性心疾患の複合イベントの発生リスクを比較した。解析には周辺構造モデルを用いて時間依存性交絡（図）を調整した<sup>6-8)</sup>。

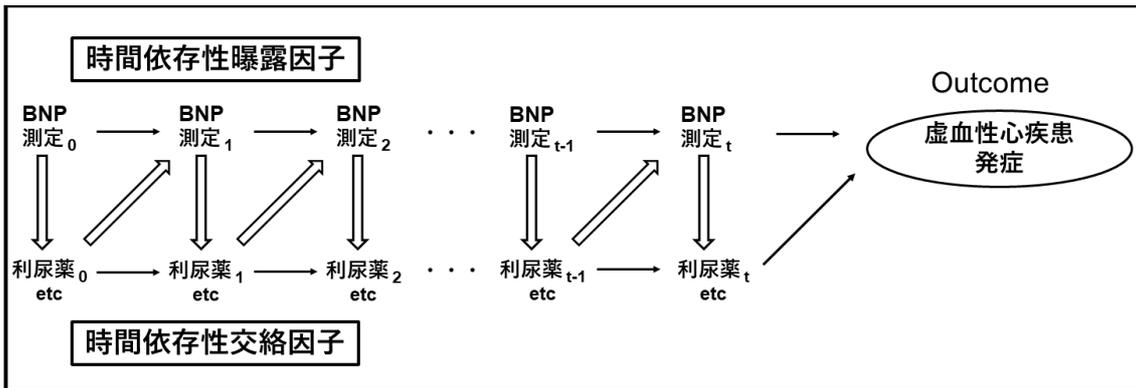


図 時間依存性交絡

### 3.結果

2,746 例が組み入れ基準を満たした。年齢、収縮期血圧、eGFR の中央値はそれぞれ、65 歳、131 mmHg、38.6 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>であった。観察期間（中央値：5.9 年）中に、一度でも BNP が測定された症例は測定されなかった症例に比して、年齢や糖尿病合併率が高く、eGFR が低く、尿蛋白量が多い傾向にあり、より血管リスクの高い症例での BNP 測定が示唆された（表）。

表 ベースライン患者背景（観察期間中の BNP 測定有無で層別）

	Total (N =2746)	BNP 測定なし (N =2271)	BNP 測定あり (N =475)
年齢 (歳)	65 (54, 74)	65 (53, 73)	68 (58, 74)
性別 (男性)	1728 (62.9%)	1436 (63.2%)	292 (61.5%)
収縮期血圧 (mmHg)	131 (118, 144)	131 (118, 144)	130 (118, 143)
糖尿病	1017 (37.0%)	803 (35.4%)	214 (45.1%)
<b>内服薬</b>			
ACEIs/ARBs	252 (9.2%)	196 (8.6%)	56 (11.8%)
ループ利尿薬	91 (3.3%)	61 (2.7%)	30 (6.3%)
アルドステロン拮抗薬	56 (2.0%)	44 (1.9%)	12 (2.5%)

## 生化学検査

Hgb (g/dL)	12.3 (10.8, 13.8)	12.3 (10.9, 13.8)	12.1 (10.6, 13.5)
Alb (g/dL)	3.9 (3.5, 4.2)	3.9 (3.5, 4.2)	3.8 (3.5, 4.1)
Na (mEq/L)	140 (138, 141)	140 (138, 141)	140 (138, 142)
K (mEq/L)	4.4 (4.1, 4.8)	4.4 (4.1, 4.8)	4.5 (4.1, 4.8)
BUN (mg/dL)	24 (18, 33)	24 (18, 32)	24 (19, 34)
Cre (mg/dL)	1.38 (1.10, 2.00)	1.38 (1.10, 1.99)	1.40 (1.10, 2.09)
eGFR (mL/分/1.73 m <sup>2</sup> )	38.6 (25.3, 50.1)	38.9 (25.6, 50.2)	36.6 (23.4, 49.3)
尿蛋白アルブミン比 (g/gCre)	0.53 (0.13, 1.85)	0.50 (0.12, 1.78)	0.66 (0.19, 2.22)
BNP (pg/mL)	59.0 (23.2, 142.7)	-	59.0 (23.2, 142.7)

---

観察期間中に 39 例が虚血性心疾患を発症、162 例が死亡した。時間依存性交絡を含む交絡因子で調整後、縦断的 BNP モニタリングは、虚血性心疾患（ハザード比 [HR] 0.77、95%信頼区間 [CI] 0.43~1.38）、死亡または虚血性心疾患（HR 0.76、95%CI 0.43~1.35）の発生率とは有意な関連を認めなかった。解析対象を eGFR<30mL/分/m<sup>2</sup> の進行 CKD 症例に限定しても結果は同様であった。

## 4.考察

保存期 CKD 症例における BNP モニタリングが虚血性心疾患イベントに及ぼす影響について検討した。BNP 値は、保存期 CKD においても体液量の指標となることが報告されており、BNP 値をフォローアップすることで、担当医による利尿薬の適正化や、体液異常の早期発見につながり、イベントリスクの低下が期待される。本解析においては、同仮説に基づく一定の傾向は認められたものの、統計学的に有意な関連性は見出されなかった。

体液異常と虚血性心疾患との関連性はとくに、維持血液透析患者で多く報告されており、血管リスクがまだ比較的軽度と考えられる保存期の症例では、BNP モニタリングの利益を十分に享受できなかった可能性がある。あるいは、虚血性心疾患のリスクファクターは多岐にわたるため、これらの因子による残余交絡も否定できない。また、本研究結果を解釈するうえで、BNP 測定の indication bias について注意する必要がある。先述のごとく、BNP

の測定、フォローアップは、より血管リスクの高いと思われる症例で行われていたため、BNP 測定がアウトカム発症の低リスクと関連するのであれば、これが Toward the null bias となり、その残余交絡が有意な関連を打ち消した可能性がある。今後、indication bias の生じ得ない、BNP 測定がランダムに行われる前向き研究にて再検証されることが望ましい。

## 5.結語

保存期 CKD 患者において、BNP 値をフォローアップすることは虚血性心疾患イベントの発症とは関連しなかった。

## 6.文献

1. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012; 379(9811): 165-180.
2. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension*. 2003; 42(5): 1050-1065.
3. Ohashi Y, Saito A, Yamazaki K, et al. Brain natriuretic peptide and body fluid composition in patients with chronic kidney disease: A cross-sectional study to evaluate the relationship between volume overload and malnutrition. *CardioRenal Med*. 2016; 6(4): 337-346.
4. Hayashi M, Yasuda Y, Suzuki S, et al. Brain natriuretic peptide as a potential novel marker of salt-sensitivity in chronic kidney disease patients without cardiac dysfunction. *Heart Vessels*. 2017; 32(3): 279-286.
5. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, et al. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(14): 1823-1838.
6. Mansournia MA, Etminan M, Danaei G, Kaufman JS, Collins G. Handling time varying confounding in observational research. *BMJ*. 2017; 359: j4587.
7. Oka T, Sakaguchi Y, Hattori K, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use and Hard Renal Outcomes in Real-World Patients with Chronic Kidney Disease. *Hypertension*. 2022; 79(3): 679-689.
8. Robins JM, Hernán MÁ, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology*. 2000; 11(5): 550-560.

## 7.成果発表

### 学会発表

- ・Oka T, Sakaguchi Y, Hattori K, Asahina Y, Kajimoto S, McCallum W, Hocine T, Sarnak M, Kaimori JY, Isaka Y. Association of longitudinal B-type natriuretic peptide monitoring with kidney

replacement therapy and heart failure in patients with chronic kidney disease. Kidney Week 2022, American Society of Nephrology. Orlando USA. 2022.