総　説

心腎連関を考慮したCKDの新しい治療戦略

～高カリウム血症治療を含めて～

東京女子医科大学腎臓内科　星野純一

Ⅰ. 緒言

慢性腎臓病（CKD）は，進行性の腎障害にとどまらず，心血管疾患（CVD）と密接な関係を持ち，心腎連関（cardiorenal syndrome）という概念のもと，その管理が複雑化している．さらに，RAAS阻害薬やMR拮抗薬など心腎保護薬の使用に伴う高カリウム血症のリスクが治療選択に影響を及ぼしている．本稿では，CKD治療の最新動向と心腎連関の視点，高カリウム血症に対する治療戦略を概説する．

Ⅱ. CKDと心腎連関の疫学と意義

日本におけるCKD患者数は約2000万人，透析患者は2022年に34万人を超え，初の減少傾向が示された．”2025年問題”とも言われるように，2025年は団塊世代が後期高齢者を迎え，今後も超高齢化社会の加速が確実視されている．特に高齢者CKDにおいて心不全の合併頻度は高い．日本・米国・スウェーデンの国際コホート研究（OPTIMISE-CKD）では，CKDは動脈硬化性疾患よりも心不全や脳卒中の入院率・医療費が高いことが示されており，より早期からのCKD対策および心腎連関対策の重要性が示唆されている[1]．

Ⅲ. 心腎保護薬 “Fantastic Four” とその活用

米国にて行われたCKD患者に対する観察研究であるCRIC研究にて，心不全のない場合でもCKD患者では10年以内に約2割が心不全入院を要するとの報告がされた[2]．この研究により改めて心腎連関を考慮したCKD治療の重要性が明らかとなった．このような背景から，近年の心不全治療において，SGLT2阻害薬（SGLT2i），ミネラルコルチコイド受容体（MR）拮抗薬，ARNI，β遮断薬，いわゆる「Fantastic Four」の早期からの積極的治療が推奨されており[3]，CKD治療においてもこれらの4剤を適切に使用していく必要がある．日本腎臓学会では2023年に5年ぶりにCKD診療ガイドラインの改訂を行ったが，その中でも「Fantastic four」の積極的かつ適切な使用に関する記述が強調されている．

・SGLT2阻害薬：

SGLT2阻害薬（例：ダパグリフロジン，エンパグリフロジン）は，DAPA-CKD試験およびEMPA-KIDNEY試験において，糖尿病の有無にかかわらずeGFRの低下，腎イベント，心不全による入院を有意に抑制した．これらの豊富なエビデンスをふまえて，糖尿病性腎臓病（DKD）患者，または蛋白尿を有するCKD患者に対しては，eGFR 15 ml/min/1.73 m^2 以上の場合には，積極的な使用が推奨されている（CKD診療ガイドライン2023）．一方で，前述のOPTIMISE-CKD研究では，わが国に

おける RAS 阻害薬または SGLT2 阻害薬の使用状況は，CKD 診断後も DKD 患者の 4 割，non-DM CKD 患者の 2 割にとどまっている現状もある．今後はガイドラインの啓蒙等により使用頻度は増加していくと推察されるが，SGLT 2 阻害薬の積極的使用が推奨されていく中で，改めて SGLT 2 阻害薬の慎重投与例（フレイル，1 型糖尿病，食欲不振例，認知症，頻回の性器感染例など）を再認識することも重要である．

・ミネラルコルチコイド受容体 (MR) 拮抗薬 :

従来から，RAS 阻害薬使用例におけるアルドステロンブレークスルー現象や，治療抵抗性高血圧患者に対する MR 拮抗薬の降圧効果および心保護効果は知られており，特に循環器領域を中心に MR 拮抗薬は用いられてきた．また，特に糖尿病・肥満・CKD・睡眠時無呼吸症候群などを有する患者は，Rac1 活性上昇，MR 発現レベルや感受性が増加していることが明らかになり，これらの患者群は「MR 関連高血圧症」として MR 拮抗薬の効果が期待できる患者群とされる．その中で，2020 年に NEJM 誌に報告された FIDELIO-DKD 試験では，蛋白尿を有する DKD 患者に対するフィネレノンの腎保護効果，蛋白尿減少効果，心アウトカム減少効果が証明された．特に高リスク群（ACR > 300，eGFR < 60）において HR 0.82-0.87 と報告されており，腎心保護の両立が示されたことで，DKD 患者に対する腎保護目的の有用な選択肢として改めて注目されている [4]．

・RAS 阻害薬，ARNI:

ACE 阻害薬や ARB は，RENAAL 試験および IDNT 試験を通じて糖尿病性腎症の腎保護薬としての地位を確立してきた．近年の複数の観察研究や RCT によって，eGFR < 30 であっても RAS 阻害薬の継続により腎機能の悪化を伴わず，むしろ心血管イベントの抑制に有効であることが示されており [5]，CKD G4 や G5 になっても，可能な限り RAS 阻害薬を継続しようすることが推奨されている．近年循環器領域で使用頻度が増えている ARNI についても同様に考えられている．

Ⅳ．心腎保護を意識したカリウム管理の重要性

このように，CKD 診療において「Fantastic four」の重要性は益々揺るぎのないものである．一方で，腎機能低下患者にこれらの薬剤を使用した場合に高カリウム血症の発生頻度が上昇することは明らかであり，「Fantastic four」を安全かつ積極的に使用していくためには，血清カリウム管理を車の両輪と考えて治療していく必要がある．

・高カリウム血症の疫学と管理目標

高カリウム血症（血清 K > 5.5 mEq/L）は，一般人口では稀だが，CKD G3b-G5 患者では有病率が 15～30 % と報告されている．Collins らは，血清 K と全死亡リスクには J 字型の関連があるとし，5.5 mEq/L 以上では死亡リスクが急激に上昇することを示した [6]．また，日本人 CKD 患者においても K > 5.1 mEq/L で累積死亡率が上昇するとの報告があり，CKD 患者における目標血清 K 値は 4.0-5.4 mEq/L が提案されている [7]．

KDIGO 2024 によると，CKD 患者における高カリウム血症管理として，①第 1 に，RAS 阻害薬以外の高カリウム血症に影響を及ぼす薬剤の中止を検討し，適切なカリウム摂取量を検討する，②第 2 に，利尿剤，カリウム吸着薬，アシドーシス管理などの薬物治療を行い，③最終手段として RAS 阻害薬，MR 拮抗薬の減量または中止を考慮することが提案されている [8]．

Ⅴ．栄養療法とカリウム管理の実際

カリウム管理の基本は栄養療法である．従来のカリウム制限食は，野菜・果物の摂取抑制を伴い，心血管保護作用のある食物の摂取不足を招く可能性がある．DASH 食や地中海食などの「健康的食事パターン」は，CKD 患者においても全死亡率を低下させることが報告されている [9]．

最新の REVOLUTIONIZE I 試験（米国 2048 名対象）では，栄養指導単独ではカリウム再発リスクを十分に抑えきれず，カリウム吸着薬との併用の必要性が強調された．カリウム制限の過剰は心血管リスクを上昇させうるため，吸着薬を活用した柔軟な栄養管理が重要と考えられる [10]．

・高カリウム血症の治療と管理

ポリスチレンスルホン酸 Ca/Na などの陽イオン交換樹脂は，即効性に乏しく消化器症状など副作用も多く，使い勝手に課題があった．一方，近年登場したロケルマ（ジルコニウムシクロケイ酸 Na，SZC）は，発症予防・再発抑制の双方において有効性を示し，持続投与にも適応可能である．Avesani らの RCT では，SZC 10g/ 日を維持投与した CKD G4-5 患者において，カリウム摂取量が 3700 mg/ 日でも血清 K 値を正常域内に維持できた

と報告されている[11]．この報告では，ロケルマ併用により，実際に食物繊維・フルーツ・ナッツ・シリアル・鶏肉・魚肉摂取量が多かったことが報告されており，単純に高カリウム血症管理のみならず，様々な栄養素の摂取および患者QOLに対して有益である可能性が示唆されている．

Ⅵ．今後の展望と実臨床への提言

現在，SGLT 2iとMRB併用による蛋白尿・K濃度の推移を観察する前向き研究が進行中である．両薬剤は血清カリウム管理のみならず，心腎保護，蛋白尿抑制に対する相加的効果が期待される一方で，eGFRのinitial dipが大きくなる懸念がある[12]．具体的にどのような症例に対して効果的なのかは，今後の検証が待たれている．このように，個々の患者の腎機能，心機能に応じて，適切な栄養管理，服薬アドヒアランスを含めた薬物選択を行っていく必要があることから，今後のCKD管理は，チーム医療による包括的介入が重要である．当院では，医師，看護師，栄養士，事務の多職種からなるCKD進行予防チームを発足させ，今までに延べ200名以上の進行期CKD患者に対する包括的アプローチによるCKD管理を実践している．

Ⅶ．おわりに

心腎連関を背景に，CKD治療はSGLT2阻害薬やMR拮抗薬を軸とした薬物療法と，K管理・栄養指導を組み合わせた包括的治療へと進化している．心腎イベントを防ぎ，患者QOLを保った生活を送るためには，RAASi中断を回避し，Fantastic fourを最大限活用し，心腎保護を最大化するための多面的な介入が不可欠である．これらの包括的取り組みにより，さらに多くのCKD患者の透析導入や心血管イベントが回避されることを祈念してやまない．

【参考文献】
1）Tangri N, Svensson MK, Bodegård J, Adamsson Eryd S, Thuresson M, Gustafsson S, Sofue T: Mortality, Health Care Burden, and Treatment of CKD: A Multinational, Observational Study (OPTIMISE-CKD). Kidney360, 5: 352–362, 2024
2）Bansal N, Zelnick LR, Scherzer R, Estrella M, Shlipak MG: Risk Factors and Outcomes Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction in People With Chronic Kidney Disease. Circ Heart Fail, 17: e011173, 2024
3）McMurray JJV, Packer M: How Should We Sequence the Treatments for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction?: A Redefinition of Evidence-Based Medicine. Circulation, 143: 875–877, 2021
4）Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Joseph A, Filippatos G: Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine, 383: 2219–2229, 2020
5）Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, Cleland JGF, Ives N, Brettell E, Chadburn M, Cockwell P: Renin-Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease. N Engl J Med, 387: 2021–2032, 2022
6）Collins AJ, Pitt B, Reaven N, Funk S, McGaughey K, Wilson D, Bushinsky DA: Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes. Am J Nephrol, 46: 213–221, 2017
7）Kashihara N, Kohsaka S, Kanda E, Okami S, Yajima T: Hyperkalemia in Real-World Patients Under Continuous Medical Care in Japan. Kidney international reports, 4: 1248–1260, 2019
8）KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int, 105: S117-s314, 2024
9）Kelly JT, Palmer SC, Wai SN, Ruospo M, Carrero JJ, Campbell KL, Strippoli GFM: Healthy Dietary Patterns and Risk of Mortality and ESRD in CKD: A Meta-Analysis of Cohort Studies. Clin J Am Soc Nephrol, 12: 272–279, 2017
10）Rowan CG, Agiro A, Chan KA, Colman E, White K, Desai P, Dwyer JP: Hyperkalemia Recurrence Following Medical Nutrition Therapy in Patients with Stage 3–4 Chronic Kidney Disease: The REVOLUTIONIZE I Real-World Study. Adv Ther, 41: 2381–2398, 2024
11）Avesani CM, Heimbürger O, Rubin C, Sallstrom T, Fáxen-Irving G, Lindholm B, Stenvinkel P: Plant-based diet in hyperkalemic chronic kidney disease patients receiving sodium zirconium cyclosilicate: a feasibility clinical trial. The American journal of clinical nutrition, 120: 719–726, 2024

12）Provenzano M, Puchades MJ, Garofalo C, Jongs N, D'Marco L, Andreucci M, De Nicola L, Gorriz JL, Heerspink HJL: Albuminuria-Lowering Effect of Dapagliflozin, Eplerenone, and Their Combination in Patients with Chronic Kidney Disease: A Randomized Crossover Clinical Trial. J Am Soc Nephrol, 33: 1569–1580, 2022