

プライマリケアにおける多疾患罹患患者の隠れた要素への対処： 腎臓の役割

www.medscape.org/interview/morbid-patient-kidney-japanese

Luca De Nicola, MD, PhD:

こんにちは、Luca De Nicolaと申します。イタリアのナポリにあるUniversity of Campania “Luigi Vanvitelli”で、professor of nephrologyと、Director of the Nephrology Dialysis Unit and Post-Graduate School of Nephrologyを務めています。本プログラム「プライマリケアにおける多疾患罹患患者の隠れた要素への対処：腎臓の役割」へようこそ。本日はSarah Jarvis先生にご参加いただきます。彼女は一般開業医（GP）であり、Patient infoの臨床コンサルタント、イギリスのUniversity of Huddersfieldの総合診療科客員教授、またメディカルアナウンサーでもあります。ようこそ、Sarah先生。

Sarah Jarvis, MD:

ありがとうございます。お招きいただき光栄です。

Dr De Nicola:

ありがとうございます。本日の本題である、慢性疾患は進行性疾患である、ということから始めていきます。CKDには全部で5つのステージがあります。重要なのは、効果的に治療を行うためには正確な診断とステージ分類が必要だということです。また、効果的な治療を開始するためには、真ん中のステージの2～4が重要であることがわかります。CKDは重篤になるまでは沈黙の疾患で、総体症状が非常に少なく、症状や兆候がほとんどないからです。これは非常に重要です。CKDのこのような特徴は、患者の最適な管理と治療を妨げる大きな障害となるからです。

米国レジストリの最新年次報告書からは、CKD患者の診断がいかに難しいかがわかります。過去20年間では、実際のCKD患者の12%しかCKDと診断されていません。これは非常に重要です。診断されないと、腎臓専門医への紹介の遅れにつながるからです。過去20年間、透析治療を含めた腎代替療法の開始から1年以上前に腎臓専門医の治療を受けられたCKD患者の割合は少ししか増加していません。

Dr Jarvis:

これがまさしく、プライマリケアの重要性についてお話ししている理由なのです。大抵の場合、患者は症状があって来院し、その症状に基づいて診断された後、紹介状を求める、というようなパターンだと思います。もちろん患者は、診断や調べてもらうために、かかりつけ医を受診します。しかし、CKDは往々にして沈黙の疾患であるという事実から、非常に簡単に過小診断されてしまいます。GPが予防の重要性をあまり認識していないのかもしれませんが。最近まで、できることはあまりなかったですね。実際、初期段階では、

高血圧をコントロールして、ACE阻害薬やARBを処方するくらいでした。今のところそれくらいですよ。

Prof De Nicola:

そのとおりです。とくにGPが重要なのは、患者が最初に受診する医師だということです。ですから、GPが患者に「あなたはCKDです」と伝えることが非常に重要です。これが、患者のCKDに対する認知度を高める唯一の方法だからです。

Dr Jarvis:

患者のCKDに対する認知度は非常に低いです。32の大規模システマティックレビューとメタ解析によると、CKD患者のCKD認知度は19.2%で、eGFRが60 mL/min/1.73m²未満の患者、つまりステージ3～5のCKD患者では4分の1しか認知していませんでした。良い面を見てみると、腎臓科を受診した患者では認知度がかなり高くなっているようでした。しかし、腎臓専門医へ紹介されて自分の腎臓に問題があることに気付かないのは、かなり難しいことだと思います。逆に、約15%は腎臓専門医にかかっているのに、CKDがあることに気付いていなかったということです。一般集団を見てみると、必ずしもCKDのない集団、つまりCKDのある人とない人の集団では、非常に恐ろしい統計データが出ていて、認知していたのは12～13名の患者のうちわずか1名、つまり13名中12名はわかっていなかったということです。

CKD患者におけるCKDの診断を見てみると、ほぼ世界中でステージ3のCKDは正式に診断されていないことがわかります。診断される患者の割合が最も高い米国を見ても、ステージ3のCKD患者の3分の2は診断されていませんでした。これは非常に重要です。CKDと診断されなければ、血圧管理やACE阻害薬やARBでの治療といった腎臓を守る予防的治療を重視することができないからです。予防的治療により糸球体内高血圧が減り、CKDの進行が抑えられます。

もちろん、腎臓だけの問題ではないことを忘れてはいけません。Luca先生が腎臓専門医であることはわかっていますが、心臓も非常に大切であることを忘れてはいけません。CKDの発生率と心血管疾患、とくに心不全の発生率との間には、非常に高い相関があるのです。

Prof De Nicola:

またこの試験で重要なのは、高血圧や糖尿病などの非常に重要な併存疾患のある患者でも診断率に差がないということです。これらの結果は、見かけよりも恐ろしいのです。では何をすべきでしょうか？医学界、科学界、患者と医師との間のコミュニケーションを改善すべきなのです。ですから、適切なアプローチは総合的で簡単であるべきだと考えています。CKDの負担を抑えるための「4W」アプローチでは、4つの非常に簡単な質問に答えていきます。まず「なぜスクリーニングする必要があるのか？」。次に「誰をスクリーニングすべきか？」。さらに「何をを使ってスクリーニングすべきか？」、つまり、CKDのスクリーニングでどのような検査を使用すべきか。そして「次は何をすべきか？」です。

これは、最終的に患者に最適な治療を行うという意味で、とても重要なことです。最初の質問から始めましょう。最初の質問は「なぜスクリーニングする必要があるのか？」です。過去20年間にCKDに何が起こったのかを報告した世界規模の研究である、世界の疾病負担に関する研究を見れば非常に簡単に答えられます。CKDの負担がいかに厄介であるかがわかります。この20年間で、発生率、有病率、CKDによる死亡率が2倍になりました。心血管イベントは、CKDの主な合併症であるため、死亡率の大部分が心血管疾患と関連していることを強調すべきです。

また、障害調整生命年が62%増加しています。つまり、何百万人もの患者がいるということです。なぜかという、人口が増えているためです。これは、アフリカやアジアの新興国にとって非常に重要です。CKDは高齢者でも一般的な疾患であるため、西欧諸国では、糖尿病のまん延と寿命の延長が主な原因です。

Dr Jarvis:

しかし、もはや高齢者だけのことではないですよ。非常に興味深いことだと思います。たとえば、糖尿病について見てみると、糖尿病患者の大部分は2型糖尿病です。もちろん、民族性や家族歴が関与していることはわかっています。しかし、実際は肥満、とくに腹部肥満の問題なのです。腹部肥満により何にかかりやすくなるのでしょうか？高血圧です。では、CKDのその他の促進因子の1つは何でしょうか？高血圧です。つまり、患者が高齢化していることには異論はありませんが、これはCKDなのか、それとも加齢に伴う自然な腎機能の低下なのか、なぜCKDを治療するのかを考える必要があるため私は多くの高齢患者にかなり異なるアプローチを用いています。

ごく最近診察した88歳の患者のeGFRは29 mL/min/1.73m²でした。しかし、この患者のeGFRは、過去10年間で約1 mL/分/1.73 m²という信じられないほどゆっくりとしたペースで減少していました。私はその患者に「心不全のリスクが高まっているので心臓を保護する必要があります」と伝えました。さらに「腎臓もこれ以上悪化しないように保護する必要があります。適切な投薬をしているので、105歳まで生きれば末期腎臓病になるだけです。」と伝えました。他の一部の患者とはかなり異なる対応です。

Prof De Nicola:

Sarah先生、そのとおりです。補足したいのですが、CKDによる死亡と末期腎臓病のリスクは透析を意味することを強調することは非常に重要です。透析は糖尿病や高血圧とは無関係です。つまりこれまでは、多くの医師や同僚が、CKDの死亡率や透析に至るCKDは、CKDとはほぼ無関係であるものの、高血圧や糖尿病などの原疾患に左右されるものであると考えていました。この説は、100万例以上の患者を対象にした2つの大規模メタ解析において、糖尿病患者や高血圧患者の死亡率や末期腎臓病を決定する上で、CKDが独立した役割を担っていることが実証された2012年以降、忘れ去られていました。つまり、患者の予後は、高血圧や糖尿病だけに左右されるのではなく、CKD自体によっても決定されることがわかったのです。

Dr Jarvis:

もちろん、ハイリスクの患者について考える場合、言い換えると「誰をスクリーニングすべきか」ということですが、KDIGOガイドラインを参照すれば、リスクの高い集団、検討すべき人たちを非常に明確にしてくれます。そして、疑いの指数を低くすることが本当に必要なのです。これらの患者は定期的なスクリーニングが必要です。高血圧、糖尿病、心血管疾患、肥満の患者には定期的にスクリーニングをしています。KDIGOによると、これらの疾患は個人または集団レベルのリスクであり、これらの患者を特定できるようにしてくれるからです。

Prof De Nicola:

そのとおりです。また重要なことは、高齢患者もスクリーニングする必要があるということです。さきほど取り上げた100万例以上を対象にしたメタ解析から、加齢により命が救われていないことは明らかであるからです。つまり高齢者でも、CKDがあると予後が悪化するということです。だから高齢者もスクリーニングする必要があります。さらに、死亡はこれらの患者の自然な最期ではないと考えなければなりません。死は自然な最期ではありません。これらの患者の自然な最期、つまり運命は、末期腎臓病に進行することなのです。では、ヨーロッパでは過去20年間に何があったのかを見てみましょう。過去20年間の透析患者の経時的な発生率は、残念ながらまだ増加しています。年々、腎代替療法を開始する患者が増え続けており、昨年も非常に悪い状況でした。

これは非常に良くないです。検査は非常に簡単で安価です。KDIGO（国際的腎臓病ガイドライン）のヒートマップからわかるように、緑色から赤色に色分けされており、赤色の四角にある患者は予後が最も悪い患者です。予後はGFRだけで決まるのではないことがわかります。GFRが低いほど、リスクは高くなります。しかしとても重要なのは、アルブミン尿が増えると予後がいかに悪化するのがわかることです。これは非常に重要です。最終的に、最適なスクリーニングを実施するために使える2つの簡単な検査があります。GFRはこれまで血清クレアチニン値を測定してきましたが、GFRよりも重要であるかもしれないのがACRで、簡単な尿検査で患者のアルブミン尿を調べることができます。

Dr Jarvis:

これがまさにプライマリケアの要点だと思っています。スクリーニングすべき患者、つまり高血圧患者、糖尿病患者、肥満患者、心血管疾患患者を調べれば、無症状の患者を見つけることになるからです。ステージ2、ステージ3a、そして一部のステージ3b患者です。ステージ4のCKDに達すると、尿中ACRにかかわらず赤色のゾーンになります。このような患者には、少なくとも腎臓専門医を紹介し、相談する必要があります。

しかし、プライマリケアに適しているのは、尿中ACRが上昇している糖尿病患者ですが、eGFRがおそらく75 mL/min/1.73m²である可能性もあり、尿中ACRをチェックしなければ、これらの患者がハイリスクだと気付かないかもしれません。ステージ3aのCKD患者にも同じことが言えます。尿中ACRが正常から軽度増加している範囲であれば、そのリスクは尿中ACRが大幅に上昇した場合とはかなり異なります。

Prof De Nicola:

まさにそのとおりです。重要なのは、ヒートマップに患者を配置することで病期分類と予後のリスク層別化の基礎になります。

Dr Jarvis:

いくつかのケーススタディをお見せします。非常に典型的な男性患者です。長期にわたり高血圧があり、すでにACE阻害薬を服用しており、血圧は良好にコントロールされています。コントロール良好な高血圧の許容範囲内と見なされます。この患者のeGFRと尿中ACRを調べました。その結果、3aと3bの間にいることがわかりました。eGFRは45 mL/min/1.73m²、尿中ACRは2.8mg/dLです。アルブミン尿レベルは正常から低レベルで、この男性患者は黄色のゾーンに入ります。この患者のリスクという観点から、これは重要ですね？

Prof De Nicola:

この男性患者は透析にはならないと思います。これは、腎臓の生理的老化に伴うものです。

Dr Jarvis:

それでも腎臓は守らなければなりませんが、あまり心配する必要はありません。

Prof De Nicola:

この男性患者には「透析が必要になることはないでしょう」と伝えられます。これは重要なことです。一方で、「抗炎症薬や腎毒性薬剤を服用しないでください」とも伝えられます。これも患者の予後にとって非常に重要です。

Dr Jarvis:

とても役に立つヒントです。覚えておく必要がありますね。この男性患者に伝えられるのは、「薬を飲み続け、モニタリングを続ける限り、末期腎臓病にはならない」ということです。次の患者も興味深いです。eGFRのみ測定していたら、「eGFRが高いですが、何が心配ですか？」と考えるかもしれません。まず、この女性患者は若いです。次に、2型糖尿病があります。これは、高血圧に加えてさらなるリスク因子です。3つ目に、先ほどの男性患者と比べて尿中ACRが非常に高くなっています。この女性患者のeGFR低下速度はわかりませんが、先ほどの男性患者よりかなり急激だったと思います。eGFRの低下速度が測定されていなくても、腎機能がどのくらい急激に低下しているか把握していなくても、この女性患者はヒートマップの赤色ゾーンに入ります。

Prof De Nicola:

さらに言えることがあります。この女性患者がACE阻害薬またはARBやSGLT2阻害薬の治療を受ければ、末期腎臓病になるのを平均15年遅らせることができます。これらは、CREDESCENCE試験やDAPA-CKD試験などのRCTで検討され、明らかになっています。こうした患者を特定し、RAS阻害薬やSGLT2阻害薬で適切に治療することが非常に重要なのです。

Dr Jarvis:

KDIGOの勧告を検討すれば、ハイリスク患者を見つけ、スクリーニングし、適切なスクリーニング基準を用いれば、おそらくかなりの割合でCKDを診断しました。では、次に何をすればいいのでしょうか？こうした患者の多くは、プライマリケアで管理されると思います。もちろんある程度は、各国の診療状況に応じて異なります。プライマリケアで特定の医薬品を処方できるかは医薬品の入手状況によります。しかし、プライマリケアに不可欠な基本がいくつかあります。私のステージ3aのCKD患者の大部分はプライマリケアで管理し、ステージ3bのCKD患者の多くもそうだと思います。これは、患者のリスク因子にかなり左右されると言ってもよいでしょう。

先ほどのeGFRが49 mL/min/1.73m²の女性患者を振り返ってみると、覚えているのは、eGFRが1年あたり5 mL/min/1.73m²以上低下しているということです。この女性患者は非常にハイリスクです。このような患者では、紹介するため、またはセカンダリケア医の同僚からのアドバイスを求めるためにeGFRが30 mL/min/1.73m²を下回るまで待つことはないでしょう。一方でもう1人の男性患者は、おそらく非常にゆっくりと低下しており、併存疾患があり、これは数年以上の余命がなかったということを意味していました。eGFRは29 mL/min/1.73m²でしたが、非常にゆっくりと低下しており、アルブミン尿は低レベルでした。かなり異なっています。セカンダリケア医の同僚と話をしてみますが、必ずしも患者を紹介したり、主にセカンダリケアで管理したりしてもらおうとは思っていません。

では、他の患者を見てみると、間違いなく自分が診察すると思われる患者がいるのではないのでしょうか。遺伝性腎臓病患者、AKI患者、原因不明の血尿を伴うネフローゼタンパク尿のある患者、高血圧が実際に抵抗性で、服薬をしていなかったからではないことが確認された治療抵抗性高血圧患者、さらには血清カリウム値、PTH、血清リンが高い患者などです。Luca先生、正しいですか？ここまで来たら彼らをどうしますか？

Prof De Nicola:

そのとおりです。重要なのは紹介することではなく、腎臓専門医と患者を共有することです。患者を共有し、治療、治療の目的を共有する必要があります。この女性患者については、糸球体腎炎があるかもしれないので直ちに共有する必要があります。腎生検が必要になるかもしれません。タンパク尿のない最初の男性患者については、きわめて正常な腎臓の生理的老化であるため、この患者はGPによる診察を続けられます。

しかし、治療の目的を共有することも非常に重要で、こうした患者の最初の目標は減塩食と適量の利尿薬により正常血液量を達成することです。CKD患者の高血圧のほとんどは体液貯留に左右されるため、体液貯留を是正すると、血圧も正常になります。正常なBMI（体型指数）を達成することも非常に重要です。基本的に糖尿病の後に来るのは肥満で、肥満はタンパク尿と関連しており、タンパク尿はeGFRの急激な低下と関連しているからです。BMIと生活習慣の改善でも連携することが非常に重要です。

Dr Jarvis:

この段階で、私の領域、つまり禁煙、健康的な食事、定期的な運動といったプライマリケア領域に戻ってきましたね。これらは一般診療における生活習慣アドバイスの基礎です。ご指摘のように、肥満を減らそうとすることです。血圧治療や薬物治療の多くは、プライマリケアにかなり重点を置いています。われわれにとって不可欠なのは、血圧を管理すること、糖尿病患者、ここではとくに2型糖尿病患者の場合、HbA1cを良好にコントロールすることです。2型糖尿病患者はプライマリケアで対応する患者の大部分です。1型糖尿病患者のほとんどはセカンダリケアまたはプライマリケアとセカンダリケアの両方で管理されると思います。CKDだけでなく心血管疾患のリスクを考えると、脂質管理は非常に重要です。ACE阻害薬とARBは基本的なものです。血圧をコントロールしますが、ACE阻害薬とARBを血圧コントロールに使用するの、それぞれ腎臓を守ってくれるからです。

また、SGLT2阻害薬も承認適応内で腎臓を守ります。SGLT2阻害薬は2型糖尿病の有無にかかわらず患者の腎臓を守ってくれるだけでなく、これらの患者で大幅に上昇した心不全のリスクも低下させます。これは非常に重要です。全面的に保護しているということだからです。ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬は重要な薬剤だと思います。プライマリケア医の同僚の中には、取扱いにあまり慣れていない人もいるかもしれません。しかし、SGLT2阻害薬は急速に普及し基礎療法となりました。

Prof De Nicola:

そのとおりですね。非常に重要です。また、私にとって非常に重要なのはサードライン治療です。なぜなら、これらの薬剤はすべての患者で有効であるわけではないと考えておかなければならないからです。心臓と腎臓を含めたすべての臓器を保護し、全身の保護を保証するためには、さらに治療を追加していく必要があります。GLP-1受容体作動薬や非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬を検討することが非常に重要です。また、利尿薬やカルシウムチャンネル遮断薬を追加して高血圧を最適にコントロールすることも忘れてはいけません。もちろん、血糖値を良好で完璧にコントロールすることも非常に重要です。

Dr Jarvis:

ちなみに、KDIGOからCKDと2型糖尿病に関する新しいガイドンスが発表されており、イギリスのNICEも同じく発表しています。いずれのガイドラインでも、SGLT2阻害薬が真っ先に取り上げられています。SGLT2阻害薬を使うことで、eGFRレベルが高い状態で

血糖をコントロールし、腎臓を守ることになるからです。SGLT2阻害薬はeGFRが低下すると血糖コントロールの効果は低下しますが、腎臓と心臓の保護に関してはまったく有効性を失いません。評価対象の患者については、eGFRが30 mL/min/1.73m²以上の患者を選びました。優先順位の高い患者は、心不全のある患者、ACRレベルの高い患者です。

とくに、糖尿病性ケトアシドーシスのリスクが非常に高い患者、免疫抑制患者、足潰瘍のある患者など、禁忌を念頭に置く必要があります。次に検討すべきは、どこに向かうかです。たとえば、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジンの試験とそれぞれの適応はわずかに異なります。CKDと2型糖尿病の両方に関するエビデンスのあるものを検討する必要があります。ご存じのように、すべてが2型糖尿病のない患者に承認されているわけではなく、一部のみです。しかし、これが非常に重要なのです。もはや血糖コントロールのためだけにSGLT2阻害薬を投与しているのではないことを忘れないでください。その場合、eGFRが45 mL/min/1.73m²を下回った時点で投与を中止しなければならないからです。現在では、異なる適応に処方しています。

Prof De Nicola:

そのとおりです。SGLT2阻害薬は臓器保護のために必ず投与すべきです。血糖降下作用はSGLT2阻害薬の副作用と言えます。腎臓と心臓を保護するために投与する必要があり、非常に重要です。

Dr Jarvis:

GPとしては、血糖コントロールの副作用は2型糖尿病患者にとって非常にうれしい副作用だと言えます。

Prof De Nicola:

そのとおりですね。

Dr Jarvis:

Luca先生、まとめをお願いします。

Prof De Nicola:

はい。まとめに入ります。最初に患者を見つけ、十分に治療するまでのフローチャートです。ここには一連の勧告もあります。私が強調したいのは、CKDのスクリーニングが必要な患者を選択する最初の部分で、これは非常に重要です。治療の選択と同じくらい重要です。このフローチャートの最初の部分であるスクリーニングの部分を忘れないでください。

Dr Jarvis:

こちらにある4つの要素のすべてが重要であると言ってもよいと思います。スクリーニングが必要な理由を見事に説明してくれました。末期腎臓病に至る患者や障害の増加だけでなく、これらの患者における心血管疾患や心不全など、その他の併存疾患のリスクの増加

もその理由です。もちろん重要なのは、CKD患者がいたらすぐに注意を払えることです。CKD患者はその他の疾患についてもハイリスクで、保護する必要があるのです。次に「何をするか？」です。eGFRだけを使うと本当に紹介が必要な一部の患者をなぜ見落としてしまうのか、ということをしかりと説明できたと思っています。

Prof De Nicola:

まさにそのとおりです。タンパク尿検査、アルブミン尿検査、尿検査など、アルブミン尿の検査を行うためにどれを用いても問題ないですが、アルブミン尿の検査を行うことが非常に重要です。

Dr Jarvis:

そのとおりです。それをどう使うかについては、各国のガイドラインや、確度などにより異なると思います。一部の原則では一般診療にかなり重点を置いていると思います。禁煙、健康的な食事、運動、可能であれば減量、血圧コントロールなどです。何を使って血圧をコントロールするのでしょうか？ACE阻害薬またはARBを必ず使用すべきです。本当に重要なのは、脂質の集中的なコントロールです。心血管リスクがあるからです。また、腎臓を保護するためであり、血糖の集中的なコントロールのためでもあります。近年遭遇した大きな変化はこの変化です。もはや中～高強度のスタチンやRAS阻害薬、一般的な血糖コントロールではありません。今では、2型糖尿病患者、および一部の2型糖尿病のないCKD患者に対しては、SGLT2阻害剤という特定の基礎療法があるのです。

Prof De Nicola:

SGLT2阻害薬は、糖尿病の有無にかかわらずCKD患者の自然な最期、自然経過を変化させるだろうと言えます。いずれの疾患でも効果を発揮できます。1990年代初期のACE阻害薬と同じように基本的なものであると考えなければなりません。ACE阻害薬またはARBとSGLT2阻害薬との併用は、基礎状態にかかわらず、患者の基本的治療であると考えなければならぬのです。

Dr Jarvis:

締めくくりにふさわしい、すばらしいコメントですね。

Prof De Nicola:

Sarah先生、ありがとうございました。本プログラムへのご参加ありがとうございました。皆さんにとって興味深く革新的なものであったことを願います。ありがとうございました。良い一日を。

免責事項

本文書は教育を唯一の目的として作成されたものです。本文書を読むことで医学生涯教育（CME）の単位を取得することはできません。

このアクティビティに参加ご希望の方は、www.medscape.org/viewarticle/986717 にアクセスしてください。

本アクティビティの内容に関するご質問は、アクティビティ提供者 CME@medscape.net までお問い合わせください。技術的なサポートについては CME@medscape.net までお問い合わせください。

上記の教育アクティビティには、症例に基づいた模擬的シナリオが含まれる場合があります。これらのシナリオにおいて描写される患者は架空のものであって、実際の患者との関連性を意味するものでも、ほのめかすものでもありません。

ここで示した資料は、medscape.org の教育プログラムを支援する企業や Medscape, LLC の見解を必ずしも反映するものではありません。

これらの資料では、米国食品医薬品局の承認を受けていない医薬品や既承認医薬品の適応外使用についての検討が行われている場合があります。取り上げられているいずれの医薬品についても、使用前に有資格の医療者への相談が必要です。参加者は、患者の治療または本アクティビティで示された療法の適用を行う前に全ての情報とデータの確認を行ってください。

Medscape Education © 2023 Medscape, LLC