

ICU/CCU における心腎症候群

Cardiorenal syndrome in ICU/CCU

佐藤直樹

Naoki SATO

はじめに

ICU/CCU における心不全は、程度の差はあるものの腎機能障害を併発していると考えて差し支えない。したがって、心不全治療においては腎機能を常に念頭に置きながら治療にあたることが大切である。このような観点から、心不全を心腎症候群として扱い治療を行うことが望まれる。しかし、“言うは易し行うは難し”である。その時でできることを、腎臓専門医と循環器専門医が救急の現場で連携を図りながら対応することが大切である。

本稿では、心腎症候群に関する主なポイントをまとめ、それを踏まえてうえで、急性心不全の一般的な治療も含めて実践すべきマネージメントについて概要を述べる。

ICU/CCU における急性期腎保護はなぜ大切なのか

以前から、心腎連関は急性期にも注目されていたが、2008年にRoncoらは、その定義を明確にするるとともに5つのタイプに分類した¹⁾。このなかで、ICU/CCUにおける心不全には、急性心腎症候群である1型と急性腎心症候群である3型が含まれる。実臨床において、いずれかであるかはなかなか分類できないことも多い。しかし、いずれにしても、心不全と腎障害が合併するといかなる対象においても予後不良に直結することは間違いない。日本の急性心不全疫学調査であるATTEND registryのデータベースによる解析結果を図1に示す。4,321例の急性心不全患者において、院内予後を規定する推定糸球体濾過量(eGFR)でReceiver operating characteristic curve(ROC 曲線)により設定された50 mL/分/1.73 m²で分けてサブグループ解析を行う

と、図1に示されているように、いかなる患者背景でも、eGFRが低いと院内死亡率は不良であることがわかる²⁾。入院経過中に血清Cr値が上昇するworsening renal function(WRF)も予後の観点から重要である。図2に示されているように、入院中の血清Cr値が0.3 mg/dL以上上昇すると、予後悪化に関連していることがメタ分析で示されている³⁾。このため、WRFの定義のカットオフ値として0.3 mg/dLが用いられることが多い³⁾。入院を要する心不全患者の約3割はWRFをきたし、その上昇は入院後数日間に起こることが多いといわれている⁴⁾。以上から、急性心不全発症からできるだけ早期に介入し、病態を改善することが腎保護につながり、さらに予後改善につながる可能性が示唆されている。

病態把握が重要

まず、病態把握による予後リスク評価を行うことが重要である。急性期の予後因子はさまざまあるが、そのなかで、強力な因子として重要なものに入院時収縮期血圧がある。収縮期血圧は、1回心拍出量と動脈弾性によって規定されているといわれることから、心血管の状態を最もシンプルに把握する重要な指標である。入院時収縮期血圧は、低ければ低いほど院内死亡率は高く、100 mmHg未満である場合は、ATTEND registryのデータによれば、院内死亡率は約20%と高率であった。一方、左室駆出率も心機能をみるうえで重要であるが、予後を判定するという観点からはあまり有用ではない。つまり、入院時左室駆出率が温存されていても、そうでない心不全と同等の予後なのである⁵⁾。以上より、入院時収縮期血圧によるリスク層別化を念頭に置きながら、急性期に腎保護を含めた心不全治療を行うことが重要である。

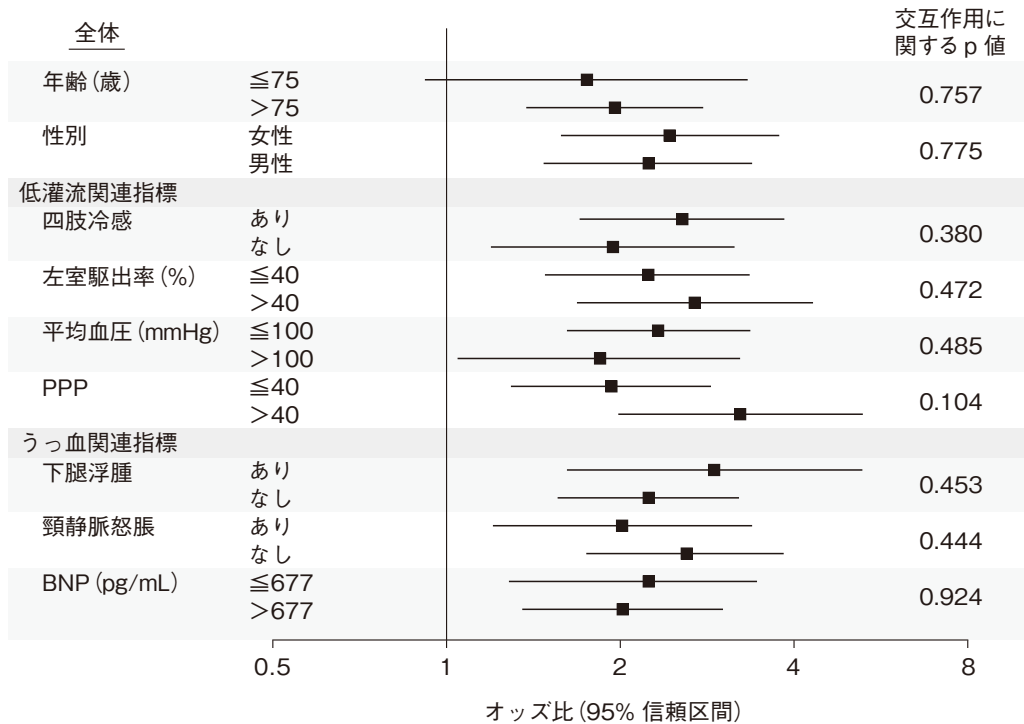


図 1 急性心不全患者における腎機能障害に関するサブグループ解析

PPP : proportional pulse pressure [(脈圧/収縮期血圧) × 100 で算出され、心拍出量と相関があると
いわれている。]

BNP : 脳性利尿ペプチド

(文献 2 より引用、一部改変)

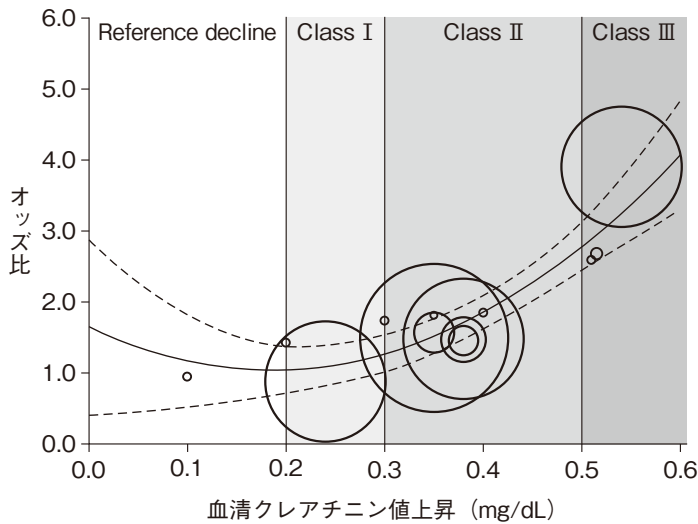


図 2 WRF と予後(総死亡)との関係

(文献 3 より引用、一部改変)

次に重要なことは、心不全の主病態を的確に把握することである。“的確な病態把握なくして、的確な治療なし”である。急性期の心不全病態は、主に3つに分類できる。心原性肺水腫、体液貯留、低心拍出(低灌流)である。このいずれが主病態であるかを判断して、治療を開始し、刻々と

変化する病態に応じた治療の軌道修正を行う。その際、腎保護を考慮する必要があるが、図 3 に示すような両臓器に影響を与える因子・病態に十分注意を払いつつ、心腎機能の両者のバランスを考慮しながら治療を進めることが重要である。そのためには、必要に応じて現場での“医師同士の心腎連関”が鍵となる。

急性期腎保護を考慮した治療を考える

急性心不全の主病態に応じた基本的な治療方法についてその概要を述べる。いずれの病態においても腎保護のためには、“早期介入・早期改善”が鍵になる。

1. 心原性肺水腫

最も重要なことは初期の酸素化である。酸素化改善が遅れることは予後悪化に影響を与える。東京 CCU ネットワークのデータベースの解析によると、救急隊が患者の元に到着したときには、多くの患者はすでに低酸素血症にさらされており、搬送時間が長くなると院内死亡率が上がることを示されている⁶⁾。つまり、低酸素状態が継続すればするほど腎機能が悪化することは明らかであり、それを少しでも早期に食い止める必要がある。そのために、酸素化

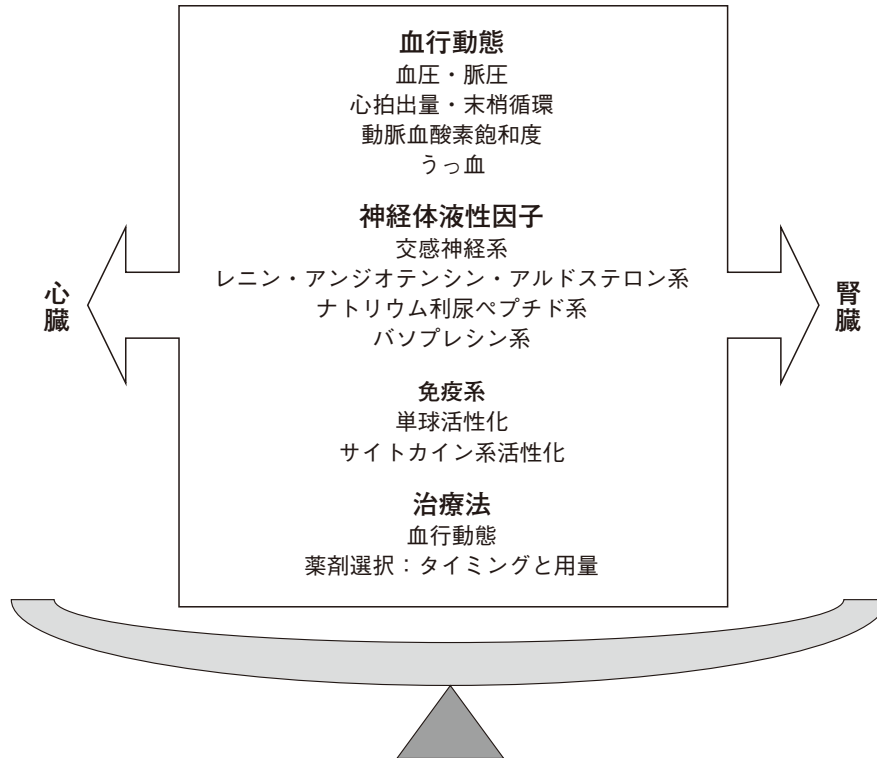


図 3 心腎・腎心連関に関与する病態・因子と治療バランス

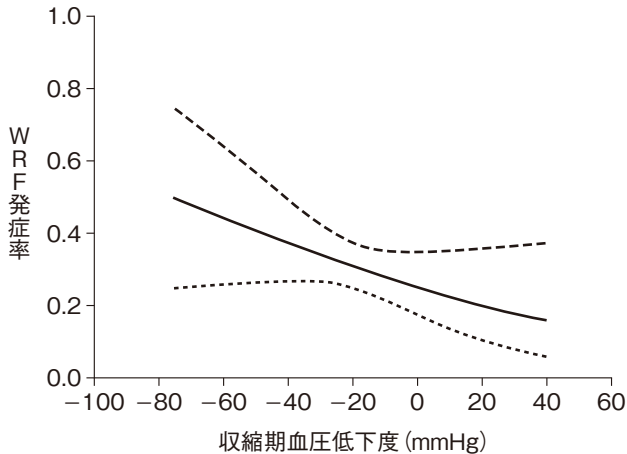


図 4 収縮期血圧低下度と WRF 発症との関係

WRF : worsening renal function

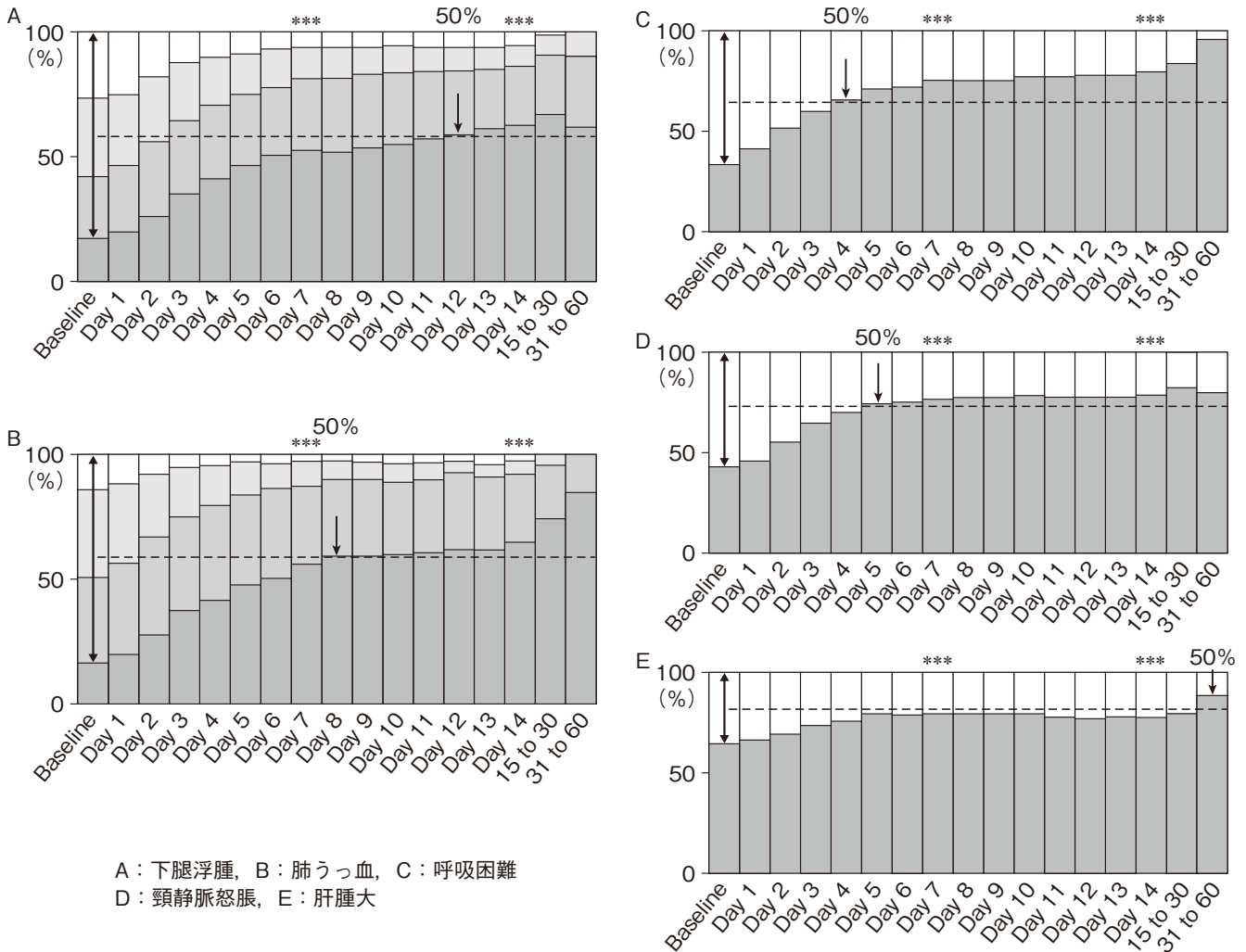
(文献 7 より引用, 一部改変)

の良し悪しを評価し、その状態に応じて、硝酸薬スプレー、あるいは非侵襲的陽圧換気による治療を行う。この場合、最もやってはいけないことは、低酸素血症の状態、血圧が高いために血管拡張薬で急激に血圧を低下させることである。実際、新規血管拡張薬である Relaxin という治験薬で、急激な血圧低下が WRF の頻度を上昇させたことが示されている(図 4)⁷⁾。この Relaxin は腎保護作用を有すると

いわれている薬剤であるが、それでも急激な血行動態変化をきたせばその威力を發揮できない、ということはこの結果は意味しているとも解釈できる。酸素化を改善した後、低心拍出が問題とならなければ、少量の血管拡張薬投与で急激な血圧低下に注意しながら病態改善を図ることになる。また、全身的な体液貯留を合併していれば、血圧低下をきたさないように、腎保護作用と利尿作用を有するカルペリチドによる治療が適切であると考えられる。それでも不十分な場合はフロセミドを少量併用するのが一般的である。ここで、心不全で用いられる主な血管拡張薬の特徴をまとめておくので参考にさせていただきたい。

1) 硝酸薬

ニトログリセリンや硝酸イソソルビドの舌下やスプレーおよび静注投与が、急性心不全や慢性心不全急性増悪時の肺うっ血の軽減に有効である。硝酸薬は一酸化窒素を介して、血管平滑筋細胞内のグアニル酸シクラーゼを刺激し、低用量では静脈系容量血管を、高用量では動脈系抵抗血管も拡張する作用を有する。前負荷軽減効果(肺動脈楔入圧低下)および後負荷軽減効果(末梢血管抵抗低下に伴う心拍出量の軽度上昇)を発現する。また、冠動脈拡張作用を有し、虚血性心疾患を原因疾患とする急性心不全に汎用される。重症肺水腫患者を対象に実施された高用量硝酸薬静注



A: 下腿浮腫, B: 肺うっ血, C: 呼吸困難
D: 頸静脈怒張, E: 肝腫大

図 5 水利尿薬(トルバプタン)によるうっ血改善作用

縦軸は頻度を示す。A, B においては、色が濃くなるにつれて軽度であることを示す。C, D においては、白は認める、灰色は認めないことを示す。点線は baseline より 50% 改善を示し、矢印は達成時期を示す。(文献 8 より引用、一部改変)

反復投与+低用量フロセミド投与の併用と高用量フロセミド投与+低用量硝酸薬持続静注の併用の比較試験では、前者のほうが酸素化の改善度は速く、人工呼吸管理導入の頻度が低く、急性心筋梗塞発症の頻度も低いことが示されている⁸⁾。

2) ニコランジル

静脈系拡張作用に ATP 感受性カリウム (KATP) チャネル開口作用による動脈系拡張作用を有する治療薬である。ニコランジルは KATP チャネル開口作用を有しているため、硝酸薬に比べて薬剤耐性を生じにくい。さらに、血圧が低いほど血圧を低下させにくく、過度な降圧をきたしにくい⁹⁾。硝酸薬同様に、虚血心に伴う急性心不全への有効性が期待されている。

3) カルペリチド

カルペリチドは、血管拡張作用、ナトリウム利尿効果、レニンやアルドステロン合成抑制作用などにより減負荷効果を発現し、肺うっ血患者への適応がある。腎保護作用も期待できるが、心血管系術後の急性腎障害の予防に血圧低下を過度にきたさない低用量が推奨されている¹⁰⁾。

2. 体液貯留

ここでいう体液貯留とは、全身的な溢水の状態を意味する。この病態が主病態で、低酸素や低灌流所見を認めなければ利尿薬を中心として治療が行われることが多い。心不全における体液貯留は、ナトリウム貯留と水貯留により生じていることから、ナトリウム排泄型利尿薬と水利尿薬を適度に使用して改善する。この場合も、腎うっ血などの臓器うっ血を考慮すれば、早期介入、早期改善が腎機能保護

につながると考えられている。腎うっ血をどのように評価するかは今後の課題であるが、WRFを引き起こす因子として、教科書的に低灌流によるものよりも中心静脈圧上昇の関与のほうが大きいの報告¹¹⁾や腹圧の上昇が重要であるとの報告¹²⁾がある。このことから、腎保護治療には、組織の過剰なうっ血をとるために水利尿薬が重要な役割を果たすだろうことは容易に考えられる。これを実際に証明することが今後の課題である。

4年前から水利尿薬であるトルバプタンが実臨床でうっ血心不全に対して使用可能になり、国内から数多くの研究報告がなされた。総じて言えることは、腎機能悪化をきたしにくいということである。市販後調査の中間解析において、治験時に認められた早期うっ血改善効果が実臨床でも検証されたことにはきわめて大きな意義がある(図5)¹³⁾。また、早期介入のメリットについては、Shirakabeらの研究において、入院12時間以内にフロセミドに併用してトルバプタンを使用した群のほうが、急性腎障害の程度も軽く、予後を改善することが示された¹⁴⁾。これに関しては、今後、多施設での検証が望まれる。さらに、急性心不全においては、図6に示すように低ナトリウム血症は予後不良の因子として重要であり¹⁵⁾、この対象に対しても、トルバプタンが予後改善も含めて有用であるか否かをしっかりと検証する必要がある。

非薬物療法としての腎代替療法については、RAPID-CHF (the relief for acutely fluid overloaded patients with decompensated congestive heart failure) trial¹⁶⁾、UNLOAD (the UF versus IV diuretics for patients hospitalized for acute decompensated congestive heart failure) trial¹⁷⁾、CARRESS-HF (the cardiorenal rescue study in acute decompensated heart failure) trial¹⁸⁾の3つの主な臨床試験がある。しかし、積極的な腎代替療法の有用性は、うっ血解除と予後改善についてまだ十分に検証されていないのが現状である。したがって、現時点では、明らかに容量負荷があり、その症状や溢水容量軽減目的での使用と内科的治療に反応しない難治性うっ血に対して考慮するのが妥当である。

3. 低心拍出(低灌流)

腎前性機序での腎血流低下は、その可能性が少しでもあれば必要に応じてドブタミンを使用する。ただし、ここで注意すべきことは用量で、強心薬を悪とする研究報告の多くが5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 以上の高用量の投与である。実臨床においてドブタミンは0.5~1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で開始し、心拍数に注意して20%以上増加しない用量設定で調節することで改善する例は数多くある。これでも不十分な場合は、ホスホジエ

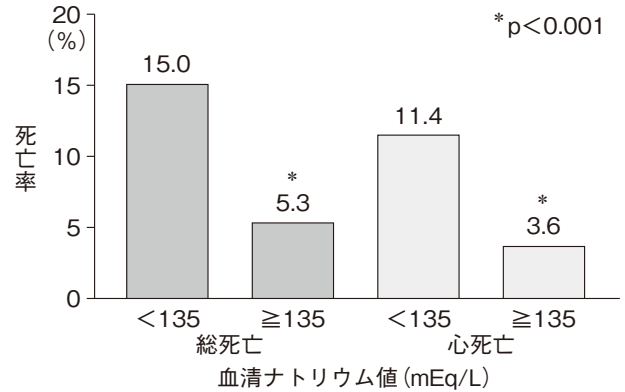


図6 入院時血清ナトリウム値と院内死亡率の関係
(文献15より引用、一部改変)

ステラゼ阻害薬の少量併用を検討する。また、低心拍出を認めない症例に対しては不用意に強心薬を用いないことである。ショックの場合は、ノルアドレナリンがドパミンより推奨されている¹⁹⁾。いずれの場合も、適宜、低灌流を評価して改善傾向にあれば、減量などの対応をし、漫然と持続投与することだけは避けることが重要である。

4. 特殊な状態：β遮断薬内服中の患者の心不全入院

心不全の標準治療としてβ遮断薬が推奨されていることから、現在多くの患者でβ遮断薬が投与されるようになっている。ATTEND registryによると、急性心不全患者の退院時には67.4%の患者に投与されている²⁰⁾。そこで問題となるのは、このようにβ遮断薬を内服している患者が心不全で入院した場合に、β遮断薬投与を継続したほうがよいのか、中断すべきかである。これに関しては現時点では、中断はすべきでなく、可能であれば同用量を継続することが望ましいとされている²¹⁾。

結 語

以上のように、急性心不全における腎保護には、病態を考慮して、適切な薬剤を用い、早期介入・早期改善を図ることが重要である。腎機能をどのように迅速に評価し対応していくかは今後解決すべき大きな課題であり、それにより心腎症候群に対する病態把握および治療が大きく変わるものと思われる。

利益相反自己申告：講演料：第一三共、大塚製薬、小野薬品工業

コンサルタント：ノバルティスファーマ

研究費：ロッシュジャパン

文 献

1. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome : refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med* 2008 ; 34 : 957-962.
2. Inohara, Kosaka S, Sato N, Kajimoto K, Keida T, Mizuno M, Takano T. Prognostic impact of renal dysfunction does not differ according to the clinical profiles of patients : Insight from the acute decompensated heart failure syndromes (ATTEND) registry. *PLOS ONE* 2014 ; 9 : e10559.
3. Damman K, Navis G, Voors AA, Asselbergs FW, Smilde TD, Cleland JG, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Worsening renal function and prognosis in heart failure : systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2007 ; 13 : 599-608.
4. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, Forman DE, Loh E, Massie BM, O'connor CM, Rich MW, Stevenson LW, Young J, Krumholz HM. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Cardiac Fail* 2002 ; 8 : 136-141.
5. Kajimoto K, Sato N, Takano T ; investigators of the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes (ATTEND) registry. Relation of left ventricular ejection fraction and clinical features or co-morbidities to outcomes among patients hospitalized for acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2015 ; 115 : 334-340.
6. Takahashi M, Kohsaka S, Miyata H, Yoshikawa T, Takagi A, Harada K, Miyamoto T, Sakai T, Nagao K, Sato N, Takayama M ; Tokyo CCU Network Council. Association between prehospital time interval and short-term outcome in acute heart failure patients. *J Card Fail* 2011 ; 17 : 742-747.
7. Voors AA, Davison BA, Felker GM, Ponikowski P, Unemori E, Cotter G, Teerlink JR, Greenberg BH, Filippatos G, Teichman SL, Metra M ; Pre-RELAX-AHF study group. Early drop in systolic blood pressure and worsening renal function in acute heart failure : renal results of Pre-RELAX-AHF. *Eur J Heart Fail* 2011 ; 13 : 961-967.
8. Cotter G, Metzker E, Kaluski E, Faigenberg Z, Miller R, Simovitz A, Shaham O, Marghitay D, Koren M, Blatt A, Moshkovitz Y, Zaidenstein R, Golik A. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998 ; 351 : 389-393.
9. Tanaka K, Kato K, Takano T, Katagiri T, Asanoi H, Nejima J, Nakashima M, Kamijo T, Sakanashi M. Acute effects of intravenous nicorandil on hemodynamics in patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *J Cardiol* 2010 ; 56 : 291-299.
10. Nigwekar SU, Navaneethan SD, Parikh CR, Hix JK. Atrial natriuretic peptide for management of acute kidney injury : a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 261-272.
11. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, Young JB, Tang WH. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009 ; 53 : 589-596.
12. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, Paganini E, Tang WH. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure : a potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol* 2008 ; 51 : 300-306.
13. Kinugawa K, Sato N, Inomata T, Shimakawa T, Iwatake N, Mizuguchi K. Efficacy and safety of tolvaptan in heart failure patients with volume overload. *Circ J* 2014 ; 78 : 844-852.
14. Shirakabe A, Hata N, Yamamoto M, Kobayashi N, Shinada T, Tomita K, Tsurumi M, Matsushita M, Okazaki H, Yamamoto Y, Yokoyama S, Asai K, Shimizu W. Immediate administration of tolvaptan prevents the exacerbation of acute kidney injury and improves the mid-term prognosis of patients with severely decompensated acute heart failure. *Circ J* 2014 ; 78 : 911-921.
15. Sato N, Gheorghiadu M, Kajimoto K, Munakata R, Minami Y, Mizuno M, Aokage T, Asai K, Sakata Y, Yumino D, Mizuno K, Takano T ; ATTEND Investigators. Hyponatremia and in-hospital mortality in patients admitted for heart failure (from the ATTEND registry). *Am J Cardiol* 2013 ; 111 : 1019-1025.
16. Bart BB, Boyle A, Bank AJ, Anand I, Olivari MT, Kraemer M, Mackedanz S, Sobotka PA, Schollmeyer M, Goldsmith SR. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure : the Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 46 : 2043-2046.
17. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, Jaski BE, Fang JC, Feller ED, Haas GJ, Anderson AS, Schollmeyer MP, Sobotka PA ; UNLOAD Trial Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; 49 : 675-683.
18. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, Redfield MM, Deswal A, Rouleau JL, LeWinter MM, Ofili EO, Stevenson LW, Semigran MJ, Felker GM, Chen HH, Hernandez AF, Anstrom KJ, McNulty SE, Velazquez EJ, Ibarra JC, Mascette AM, Braunwald E ; Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 2296-2304.
19. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL ; SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 779-789.
20. Sato N, Kajimoto K, Keida T, Mizuno M, Minami Y, Yumino D, Asai K, Murai K, Munakata R, Aokage T, Sakata Y, Mizuno K, Takano T, on behalf of the ATTEND investigators. Clinical features and outcome in hospitalized heart failure (from the ATTEND registry). *Circ J* 2013 ; 77 : 944-951.
21. Metra M, Torp-Pedersen C, Cleland JG, Di Lenarda A, Komajda M, Remme WJ, Dei Cas L, Spark P, Swedberg K, Poole-Wilson PA ; COMET investigators. Should beta-blocker therapy be reduced or withdrawn after an episode of decompensated heart failure? Results from COMET. *Eur J Heart Fail* 2007 ; 9 : 901-909.