

脳血管障害, 慢性腎臓病, 末梢血管障害を合併した 心疾患の管理に関するガイドライン (2014 年改訂版)

Guidelines for the management of cardiac diseases complicated with cerebrovascular disease, chronic kidney disease, or peripheral artery disease (JCS 2014)

合同研究班参加学会

日本循環器学会 日本血管外科学会 日本血栓止血学会 日本高血圧学会 日本小児腎臓病学会
日本神経学会 日本心臓血管外科学会 日本心臓病学会 日本腎臓学会 日本透析医学会
日本脳卒中学会 日本脈管学会 日本臨床腎移植学会 日本老年医学会

班長

伊藤 貞嘉

東北大学大学院医学系研究科
腎・高血圧・内分泌学分野

班員

稲葉 雅章

大阪市立大学大学院医学研究科
代謝内分泌病態内科学

古森 公浩

名古屋大学大学院血管外科

永田 泉

小倉記念病院

峰松 一夫

国立循環器病研究センター

大内 尉義

虎の門病院

進藤 俊哉

東京医科大学八王子医療センター
心臓血管外科

西 慎一

神戸大学大学院医学系研究科
腎臓内科・腎血液浄化センター

宮田 哲郎

山王病院・山王メディカルセンター
血管病センター

木村 玄次郎

旭労災病院

鈴木 洋通

埼玉医科大学腎臓内科
地域医学・医療センター

平方 秀樹

福岡赤十字病院

吉川 徳茂

和歌山県立医科大学小児科

後藤 信哉

東海大学医学部
内科学系循環器内科学

代田 浩之

順天堂大学循環器内科

松本 昌泰

広島大学大学院医歯薬保健学研究院
応用生命科学部門脳神経内科学
(第三内科)

協力員

阿部 康二

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
脳神経内科学

伊藤 誠悟

順天堂大学
循環器内科

重松 邦広

東京大学血管外科

宮田 昌明

鹿児島大学大学院
心臓血管・高血圧内科学

阿部 高明

東北大学大学院医工学研究科
生体再生医工学講座
分子病態医工学分野

今井 圓裕

中山寺いまいクリニック /
藤田保健衛生大学医学部腎内科

長束 一行

国立循環器病研究センター
脳神経内科

守山 敏樹

大阪大学保健センター

飯島 一誠

神戸大学大学院医学研究科
内科系講座小児科学分野

小櫃 由樹生

国際医療福祉大学三田病院
血管外科

西部 俊哉

東京医科大学
心臓血管外科分野

横田 千晶

国立循環器病研究センター
脳血管内科

石橋 宏之

愛知医科大学血管外科

北川 一夫

東京女子医科大学
神経内科学

藤井 秀毅

神戸大学大学院医学系研究科
腎臓内科・腎血液浄化センター

外部評価委員

小川 久雄
熊本大学大学院生命科学研究部
循環器内科学 /
国立循環器病研究センター

堀 正二
大阪府立成人病センター

重松 宏
山王メディカルセンター血管外科 /
国際医療福祉大学臨床医学研究センター

鈴木 則宏
慶應義塾大学医学部
神経内科

菱田 明
焼津市立総合病院

(五十音順, 構成員の所属は2014年12月現在)

目次

I. 序文・改訂にあたって	3	4. 腎疾患と心疾患との関わり：病態と治療	45
1. 序文	3	5. 心疾患治療と腎障害の関わり	55
2. 改訂にあたって	4	6. 心腎同時保護	65
II. 脳血管障害を合併した心疾患の管理	5	IV. 末梢血管障害を合併した心疾患の管理	67
1. 脳血管疾患合併心疾患患者に関する疫学	6	1. 末梢血管障害の疫学・予後	67
2. 脳血管障害の評価法	10	2. 末梢血管疾患の病態と重症度	68
3. 脳血管障害の病態・治療方針と心疾患との関わり、 治療の優先度と治療の相反	15	3. 閉塞性動脈硬化症の評価と治療	71
4. 心疾患治療と脳血管治療の関わり	22	4. 腹部大動脈瘤の評価と治療	75
III. 慢性腎臓病を合併した心疾患の管理	33	5. その他の末梢血管障害	76
1. 腎機能障害を合併する心疾患の疫学・予後	33	6. 心疾患と末梢血管疾患の関わり	81
2. 腎機能障害患者の評価	36	付表	85
3. 心疾患診療にみられる腎障害の発症の 病態と対策	40	文献	87

(無断転載を禁ずる)

I. 序文・改訂にあたって

1. 序文

循環器疾患患者の高齢化は最近の顕著な傾向であるが、それとともに、他の臓器の血管合併症を有する頻度も増加している。とくに、高齢者の虚血性心疾患に、脳血管障害、腎機能障害や末梢血管障害を合併する頻度は高く、心疾患の治療に成功しても、他の臓器の血管障害のため予期せぬ転帰をたどったり、それらの血管障害のために心疾患の治療に制約が加わり、治療の障碍になることも少なくない。腎機能障害もその多くは血管性障害が基盤になっていることが判明し、従来多かった慢性腎炎による腎機能障害から、糖尿病性血管障害や動脈硬化性血管障害による腎機能障害の重要性が増大している。最近では慢性腎臓病（chronic kidney disease; CKD）が、末期腎不全に至るよりも高頻度で心血管イベントの併発により予後を悪化させていることが報告されるようになり、腎機能障害も心血管疾患の独立した危険因子ととらえられるようになってきた。

したがって、心疾患の診療にあたっては、これらの重要関連臓器の合併症を見逃すことなく適切な診断と治療の選択が求められている。しかしながら、従来、このような合併症を伴う場合のガイドラインはなく、診療現場から基本的な指針の提供が求められていた。本ガイドラインは、心疾患に脳血管障害、腎機能障害、末梢血管障害が合併した場合の心疾患の診療に有用なガイドラインとして執筆されたものであり、循環器（心臓）診療医が知っておかなければならない診療指針をまとめたものである。

わが国は循環器診療において専門分化が進んでいるために、心臓医は他の臓器の血管障害に注意を払わない傾向があるように見受けられる。これは、わが国における医学・医療体制の歴史的背景も大きく関係していると考えられる。脳卒中を中心とする脳血管障害は、従来、脳外科医がそのプライマリ・ケアに参画することが多く、近年、神経内科医の関与が大きくなってきているが、いまだ専門医が不足しているため、一般内科医の診療対象になっているこ

とが多い。少なくとも、循環器（心臓）医の直接的な関与は、きわめて小さいといえる。一方、末梢血管障害の診療は、血管外科医が中心になって行われており、内科医の関与はこの領域でも小さいといわざるをえない。末梢血管障害患者は糖尿病の合併が多いため、糖尿病診療医の関与は増大しているが、フットケアなどその対象はまだまだその一部に限定されているようである。腎機能障害は従来、腎臓専門医の診療対象であったが、近年、心腎連関の重要性を循環器医と共有して認識する動きが高まりつつあり、今後は、循環器医と腎臓医の連携が充実してくるものと期待されている。しかし、現時点において、病態生理学的に密に関連している心疾患と脳血管障害、腎機能障害、末梢血管障害との合併について診断、病態把握、治療および予防に関して十分な理解と適切な実践がなされているとはいえず、本ガイドラインの意義は大きいと考えられる。

ガイドラインの策定にあたっては、脳血管障害については脳血管内科の専門医、腎機能障害については腎臓内科専門医、末梢血管障害については血管外科・血管内科の専門医が中心となり、班編成を行い各班ごとに頻回の討議を行い、共通の項立てに従ってガイドラインの策定を行った。共通の項立てとして、①各領域の疫学、②病態生理と評価法、③各領域のおもな疾患と心疾患との関わり、また④心疾患と各領域のおもな疾患との関わり、および⑤予防法と生活管理をとりあげた。各領域のおもな疾患と心疾患との関わり（③項）の項では、各領域のおもな疾患ごとに知っておかなければならない事項を、とくに心疾患を合併している場合の留意点を中心にまとめ、心疾患と各領域のおもな疾患との関わり（④項）の項では、心疾患の治療によく用いられる薬物治療や非薬物治療を実施するにあたって、これらの各領域における合併症が存在する場合の留意点や治療の優先および治療選択について重点を置いた。実際の診療現場において、これらの治療の優先や治療選択に決定を迫られることがあるが、海外でもエビデンスが乏しく、ましてや国内ではコンセンサスも確立していないため、その決定に難渋することも少なくない。治療選択は、医療施設のレベルや専門スタッフの充実度によっても変わりうるもので、絶対的な選択が困難な場合も多い。も

もちろん、医療の進歩の激しい分野であるため、時の経過とともに治療選択も変化するものと考えている。その意味で EBM (evidence-based medicine) に基づいたガイドラインとはいえない部分も数多く残されたが、これらの事情を理解していただき本ガイドラインを活用していただくことを希望している。

なお、本ガイドラインの記述のなかで、重要な記述には、文末尾にエビデンス・レベルを記載した。またクラス分類は広く用いられている基準に準拠した。

エビデンス・レベル

- レベル A** 複数の無作為介入臨床試験またはメタ解析で実証されたもの。
- レベル B** 単一の無作為介入臨床試験または大規模な無作為介入ではない臨床試験で実証されたもの。
- レベル C** 専門家および/または小規模臨床試験（後ろ向き試験および登録を含む）で意見が一致したもの。

クラス分類

- クラス I** 手技・治療が有効、有用であるというエビデンスがあるかあるいは見解が広く一致している。
- クラス II** 手技、治療の有効性、有用性に関するエビデンスあるいは見解が一致していない。
- IIa** エビデンス、見解から有用、有効である可能性が高い。
- IIb** エビデンス、見解からみて有用性、有効性がそれほど確立されていない。
- クラス III** 手技、治療が有効、有用ではなく時には有害であるとのエビデンスがあるかあるいはそのような否定的見解が広く一致している。

2.

改訂にあたって

2008 年に「脳血管障害、腎機能障害、末梢血管障害を合併した心疾患の管理に関するガイドライン」が出版された（班長：堀正二、大阪府立成人病センター総長）¹⁾。このガイドラインは、循環器疾患患者が高齢化して多疾患を合併し、また、一臓器の疾患が他の臓器に重要な影響を与える臓器連関が注目され始めている状況において、きわめて当を得たものであった。多臓器疾患を合併した循環器疾患に介入する臨床研究はまれであり、臨床的エビデンスを明

確に示すことができない部分も多くあった。しかし、客観的な事実をもとに病態生理学に基づき作成され、たいへん有用なガイドラインとなっている。それから、6 年以上の歳月が経過して、新たな臨床的エビデンスも蓄積された。また、各学会のガイドラインも改訂された。そこで今回このガイドラインが改訂されることになった。しかし、いまだに多疾患を合併する患者を多方面から介入した研究は少なく、初版を大きく変えるだけのエビデンスは多くない。したがって、この 6 年間に得られた成績や改訂された各種ガイドラインの内容を反映する部分改訂とした。多疾患を合併する循環器疾患の診療に関しては、合併症の種類や程度により治療の選択肢や優先度が大きく影響される。そのため、臨床研究によりしっかりとエビデンスを得ることは難しい。また、医療の進歩の激しい分野であるため、時の経過とともに治療選択も変化している。その意味で EBM に基づいたガイドラインとはいえない部分も数多く残されたが、これらの事情を理解していただき本ガイドラインを活用していただくことを希望している。

当初本改訂版では、各学会でのガイドラインの作成方法が異なっていることを鑑み、今まで日本循環器学会のガイドラインで使われていたエビデンスのレベル、クラスでの表記と、日本医療機能評価機構（Medical Information Network Distribution Service; Minds）が推奨しており近年作成されるガイドラインでその使用が普及してきている Minds 表記（エビデンスレベル、推奨グレード）の併記を考えていた。しかしながら、編集の過程で外部評価委員から、混乱を避けるため表記を統一すべきであるという意見をいただき、日本循環器学会学術委員会に諮問し、本改訂版では Minds 表記に統一することにした²⁾。

Minds のエビデンス分類

- エビデンスレベル I** システマティックレビュー/ランダム化比較試験のメタアナリシス
- エビデンスレベル II** 1 つ以上のランダム化比較試験による
- エビデンスレベル III** 非ランダム化比較試験による
- エビデンスレベル IVa** 分析疫学的研究（コホート研究）
- エビデンスレベル IVb** 分析疫学的研究（症例対照研究、横断研究）
- エビデンスレベル V** 記述研究（症例報告やケース・シリーズ）
- エビデンスレベル VI** 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

診断・治療の推奨グレード

- 推奨グレード A** 強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。
- 推奨グレード B** 科学的根拠があり、行うよう勧められる。
- 推奨グレード C1** 科学的根拠はないが、行うよう勧められる。

推奨グレード C2 科学的根拠がなく、行わないよう勧められる。

推奨グレード D 無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。

II. 脳血管障害を合併した心疾患の管理

脳血管障害を合併した心疾患の管理に関する勧告

- 脳卒中を疑えばコンピュータ断層撮影（CT）あるいは磁気共鳴像（MRI）検査を行うべきである。

推奨グレード A

- 虚血性脳血管障害を疑えば核磁気共鳴血管造影（MRA）あるいは頸動脈超音波法あるいは脳血管造影によって頭頸部の血管を評価すべきである。

推奨グレード A

- 発症 4.5 時間以内に治療可能な脳血管障害で、「rt-PA（アルテプラゼ）静注療法適正治療指針第二版」³⁾ により慎重に適応判断された症例に対し、遺伝子組換え型組織プラスミノゲン活性化因子の静脈内投与が推奨される。

推奨グレード A

- 大動脈解離による脳梗塞には組織プラスミノゲン活性化因子を投与してはならない。
- 発症後 48 時間以内の脳梗塞に対してアスピリン 160 ～ 300 mg を投与する。
- くも膜下出血、脳出血の場合、原則として抗血栓薬を中止し、抗凝固薬を服用している場合は中和する。

推奨グレード B

- 症候性頸動脈狭窄症において 50 % 未満の軽度狭窄の場合は、頸動脈血行再建術〔頸動脈内膜剥離術（CEA）、頸動脈ステント留置術（CAS）〕の適応とならない。

推奨グレード D

- 症候性頸動脈狭窄症では、抗血小板療法を含む最良の内科的治療に加えて、頸動脈血行再建術〔CEA または CAS〕

を行うことが推奨される。

推奨グレード B

- 無症候性頸動脈狭窄症ではリスクを考慮のうえ、抗血小板療法を含む最良の内科的治療に加えて、頸動脈血行再建術（CEA または CAS）の適応を慎重に判断する。

推奨グレード B

- 非心原性の脳梗塞または一過性脳虚血発作（TIA）と冠動脈疾患の合併例に対して抗血小板薬を投与する。

推奨グレード A

- 脳卒中のハイリスク非弁膜症性心房細動（NVAf）はワルファリンまたは非ビタミン K 阻害経口抗凝固薬の適応である。
- 4T's スコアリングシステムによってヘパリン起因性血小板減少症（HIT）を疑えばヘパリンを中止する。

推奨グレード A

推奨グレード A

推奨グレード B

- 脳・腎・末梢血管障害を合併したハイリスク群においても厳格な生活管理が重要である。

推奨グレード A

1.

脳血管疾患合併心疾患患者に関する疫学

1.1

Overview：わが国における心疾患と脳血管疾患の疫学の特徴

世界保健機関（World Health Organization; WHO）の統計によると、世界の疾病別死因の首位は虚血性心疾患で（12.8%）、第2位は脳血管疾患（脳卒中）である（10.8%）。国内統計では首位は悪性新生物（がん）ではあるが、WHO 統計でのがんは臓器別に集計されるため、主要死因の上位に入っていない。虚血性心疾患と脳血管疾患を含む心血管疾患の発症状況は、世界的にみると著しい地域差がある。虚血性心疾患死亡率は中東、北米、豪州、東欧州、ロシアで高く、脳卒中はアジア、アフリカ、南米、ロシアで高いと報告されている。なかでも虚血性心疾患に比べて脳卒中死亡率がとくに高いのは中国であり（10～15%）、わが国でも高い⁴⁾。動脈硬化性血栓性疾患の既往を有する、またはその高リスク状態にある外来通院患者を対象とした国際共同前向き登録追跡調査 REACH registry（REduction of Atherothrombosis for Continued Health）によると、わが国の冠動脈疾患の頻度は欧米豪に比して20～40%低く、脳卒中は逆に1.5倍程度に高率であった⁵⁾。わが国の致死的心筋梗塞、心血管死亡、脳卒中の発症リスクは、欧州、中東、他のアジア諸国に比べて低く、血栓性イベント全体の発症リスクも他国の2分の1～3分の1と、一般的に低かった。

わが国の脳血管疾患死亡率は、1965～70年頃の人口10万人当たり約175人がピークであり（当時の世界一）、以後は世界に類をみないスピードで低下し続けてきた。脳血管疾患死亡者数は、1998年以後、がん、心疾患に次ぐ第3位であったが、2011年の人口動態統計では肺炎12.4万人に次ぐ第4位で年間12.3万人であった。統計では示されていないが、肺炎死亡者のなかには、脳卒中後の高度機能障害例における肺炎例が少なからず含まれている可能性がある。心疾患死亡率（年齢調整後）は、過去40年間ほぼ横ばい～減少傾向にある。うち虚血性心疾患死亡率は1970年までは増加したものの、以後は減少傾向が続いている⁶⁾。

同じ虚血性脳血管疾患でも、日本人ではこれまで、細動脈硬化を基盤とするラクナ梗塞や頭蓋内のアテローム硬化性病変による脳梗塞が多かった。欧米では頸動脈領域の

脳梗塞や一過性脳虚血発作（transient ischemic attack; TIA）の大半が頭蓋外頸動脈狭窄性病変を合併するが、日本人ではむしろ頭蓋内動脈狭窄性病変合併例が多かった。近年わが国でもアテローム血栓性脳梗塞、とくに頭蓋外頸動脈病変によるものが増加傾向にあることが示唆されている。

1.2

虚血性心疾患

欧米諸国では動脈硬化性疾患として虚血性心疾患の有病率、発症率が高い。わが国では脳血管疾患の有病率、発症率が欧米に比較して高いことは、代表的な欧米の地域研究である Framingham 研究とわが国の地域研究である久山町研究の比較により明らかである⁷⁻⁹⁾。久山町研究では Framingham 研究に比較して①冠動脈疾患発症率が低く、②脳血管疾患発症率が高く、わが国の特徴を示している。NIPPON DATA（National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease And its Trends in the Aged）も日本人の一次予防コホートとしての特性を示している¹⁰⁾。これらの住民データに加えて、動脈硬化性疾患の患者情報も集積されつつある。すなわち、症候を呈する臓器には脳、心臓と差異があっても、動脈硬化を基盤とする血栓性疾患としては脳血管疾患と冠動脈疾患に共通性がある。そこで、外来通院中の安定した冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患およびそれらのリスクの高い症例のデータベース REACH registry が作成された。REACH registry には欧米を主体とする世界44か国6万8千例以上の症例が登録された¹¹⁾。5,000例以上の症例がわが国から登録されたため、欧米諸国とわが国の差異を検証するための重要な疫学データとなった¹²⁾。本研究では各国を代表するコーディネーターが各国の医療実態を反映するように参加施設を選定した。わが国でも循環器内科医、脳卒中専門医、一般内科医などがバランスよく選定された¹³⁾。登録バイアスを完全に否定することはできないものの、欧米諸国に比較してわが国およびわが国以外のアジア諸国から登録された症例では脳血管疾患の比率が高いことが示された^{12,13)}。

登録された脳血管疾患のうち約18%の症例では冠動脈疾患を合併していた¹¹⁾。冠動脈疾患と脳血管疾患を合併した症例の予後についても、世界44か国における結果とわが国の結果の比較が可能である。わが国から登録された冠動脈疾患と脳血管疾患を合併していた325例の1年間の観察期間内の心血管死亡率[0.92%, 95%信頼区間(CI): 0.19～2.67]、脳卒中発症率(2.15%, 95%CI: 0.87～4.39)、心筋梗塞発症率(0.92%, 95%CI: 0.19～2.67)¹⁴⁾は、世界

平均 [$n = 5,339$, 心血管死亡率 (2.40%, 95% CI: 1.93～2.85), 脳卒中発症率 (3.54%, 95% CI: 2.93～4.14), 心筋梗塞発症率 (1.72%, 95% CI: 1.31～2.13)]⁵⁾ よりも数値としては低かった。冠動脈疾患を合併した脳血管疾患であってもわが国では世界の他地域と比較して心血管死亡率が低いこと、わが国の症例では冠動脈疾患を合併している症例であっても脳卒中の再発に注意が必要であること、などのわが国の特徴を理解できる⁵⁾。登録後1年間の観察期間内の心血管死亡率が欧米諸国やわが国を除いたアジア諸国と比較しても低率なのはわが国の特徴といえる¹²⁾。

REACH registry では観察期間を4年間に延長した。観察期間内の心血管死亡、心筋梗塞、脳卒中の発症に寄与する因子をモデル化すると、複数血管床に動脈硬化病変がある症例（冠動脈と脳血管に病変を有する症例を含む）のイベントリスクはリスク因子のみの症例の1.99倍（95% CI: 1.78～2.24）であることが示された。また、日本から登録された症例のイベントリスクは日本以外の地域から登録された症例と比較して0.70倍（95% CI: 0.63～0.77）であることも示された¹⁵⁾。

REACH registry のデータベースは膨大であるため、冠動脈疾患と脳血管疾患合併症例の特徴をさまざまに示している。登録時に冠動脈疾患を有し、4年間の観察が可能であった26,389例のうち、脳卒中/TIAの既往のある4,460例では既往のない症例と比較して、観察期間内の心血管死亡/心筋梗塞/脳卒中発症率のハザード比（HR）は1.52倍（95% CI: 1.40～1.65）と高く、とくに非致死性脳卒中の発症率が3.06倍（95% CI: 2.62～3.57）と高い特徴が示された¹⁶⁾。冠動脈疾患を有する症例でも、脳卒中/TIAの既往があれば、とくに脳卒中の発症に注意すべきであることが示された。冠動脈疾患を有する症例ではアスピリンとチエノピリジンによる抗血小板薬併用療法を施行されている症例も多い。抗血小板薬併用療法を施行され、脳卒中/TIAの既往のある症例の非致死性脳出血リスクは脳卒中/TIAの既往のない症例の5.21倍（95% CI: 1.24～21.90）であった。冠動脈疾患に対して抗血小板薬併用療法を施行されている症例が多いが、脳卒中/TIAの既往がある症例には十分な注意が必要であることが実臨床データからも示された¹⁶⁾。

REACH registry では登録された地域ごとの解析とともに、人種差に基づく解析も施行した。日本人を含むアジア人種には他人種との比較における特色があった。すなわち、南アジア人以外のアジア人で2年間の追跡が可能であった2,655例の心血管死亡率2.2%（95% CI: 0.9～3.5）は、人種がわかり2年間の追跡が可能であった全49,602

例の心血管死亡率4.0%（95% CI: 2.8～5.1）よりも数値としては低かった。心筋梗塞の発症は他人種と同様であったが、脳卒中の発症率はアジア人の2.8%（95% CI: 1.2～4.4）は全体の3.75%（95% CI: 2.6～4.8）より高いとはいえず、地域差と人種差は分けて考える必要があることが示された¹⁷⁾。

わが国でも全国の病院医師を中心に、外来通院中の心筋梗塞後、脳卒中後、非弁膜症性心房細動（non-valvular atrial fibrillation; NVAf）症例を8,000例以上登録してデータベースを作成した（Japan Thrombosis Registry for Atrial fibrillation, Coronary or Cerebrovascular Events; J-TRACE）¹⁸⁾。心筋梗塞にて登録された2,461例のうち、脳梗塞の既往を有する症例は260例であった¹⁸⁾。同様の登録基準にて登録された日本人の症例では、心筋梗塞後の症例と比較して脳卒中後の症例のほうが再発率が高いと報告されたが、心筋梗塞後、かつ脳卒中後の症例に対する解析は施行されていない¹⁹⁾。

わが国では比較的最近発症した外来通院中の脳梗塞症例3,452例のデータベースも作成された（Effective Vascular Event REduction after STroke; EVEREST）²⁰⁾。比較的最近の外来通院中の症例では冠動脈疾患の合併率は低く、冠動脈疾患を合併した症例は185例にすぎなかった。これらの症例でも1年間の観察期間内における心筋梗塞、心血管死亡の発症はなかった。脳卒中の発症率は4.51%（95% CI: 1.46～7.57）と冠動脈疾患を合併しない症例の3.91%（95% CI: 3.24～4.59）より数値としては多めにみえたが差はなかった。わが国では虚血性心疾患の再発率は低く、冠動脈疾患を合併した症例においても脳梗塞に対する対策が必須であることが示されている²⁰⁾。

1.3

弁膜症

リウマチ性心臓病（rheumatic heart disease; RHD）、とくに心房細動（atrial fibrillation; AF）を合併した場合の塞栓症発生リスクは健常人の約17倍ときわめて高率である²¹⁾。わが国でも、1970～80年代の最大の塞栓源心疾患はRHDで、全体の3割以上を占めていた。しかしながら、その頻度は80年代以降急速に減少し、現在では心原性脳塞栓症全体の10%ないしそれ以下と推定される。RHDの有病率の激減、予防的抗凝固療法の普及、心臓外科療法（弁置換術）の進歩などがその理由と考えられる。

1.4

高血圧性心疾患

高血圧は脳血管疾患の最大の危険因子である。当然のこ

とながら、高血圧性心疾患と脳血管疾患の合併はまれではないが、両者の因果関係について、本態性高血圧患者約2,300例を対象としたイタリアの前向き観察研究で、心電図、心エコー図で診断された左室肥大は血圧値や他の危険因子とは独立した有意の脳血管疾患発症リスクであった（相対危険度：1.6～1.8倍）と報告された²²⁾。同じくイタリアで実施された降圧治療中の高血圧患者の前向き観察研究では、遠心性肥大に比較して求心性肥大において心血管リスクが高かったという²³⁾。心電図上心肥大と診断された高血圧例を対象としたLIFE（Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study）のサブ解析では、降圧薬開始1年後の心電図上の新たなstrain出現は、心血管死亡（HR：2.42）、心筋梗塞（1.95）、脳卒中（1.98）、心疾患による突然死（2.19）、全死亡（1.92）の危険度を有意に上昇させた²⁴⁾。

1.5

心筋症

抗凝固療法を受けていない拡張型心筋症患者の18%で脳塞栓症を合併したとの報告がある²⁵⁾。本疾患における脳塞栓症発生率は、年間4%前後とされる。しばしば予防的抗凝固療法が選択されているが、その効果、とくに抗血小板療法との優劣は不明である。

肥大型心筋症ではAFを合併すると塞栓症の頻度が高くなるために、抗凝固療法が必要となる。またワルファリンは塞栓症の頻度を減少させる。

1.6

先天性心疾患

いくつかの横断研究により、卵円孔開存（patent foramen ovale; PFO）、心房中隔欠損、心房中隔瘤（atrial septal aneurysm; ASA）などの先天性心疾患は、とくに若年世代における原因不明の脳梗塞の原因として注目されている。若年層のみならず高齢層（55歳以上）においても、原因不明の脳梗塞患者におけるPFO合併率が有意に高いことも報告されている（オッズ比：若年群3.70、高齢群3.00）²⁶⁾。PFO、ASA合併脳梗塞患者の再発率を調べた前向き観察研究では、PFO、ASA単独例、またはそのいずれも有さない例に比べ、ASA合併PFO例での再発率が有意に高かった²⁷⁾。

PFOを有する原因不明の脳梗塞またはTIAを発症した414例に対して機械的閉鎖術群と内科的治療群に割り付けた多施設ランダム化オープンラベル試験の結果では、登録後約4年間の脳卒中、TIA発症、全身塞栓症、死亡のいずれにおいても2群間に有意差はなかった²⁸⁾。

1.7

非弁膜症性心房細動

NVAFの有病率は加齢とともに増加する。高齢化の進行するわが国でもNVAFの有病率は増加の傾向にある²⁹⁾。非弁膜症性といえどもAF症例では左房内の血流うっ滞に基づく血栓性の亢進は避けがたい。左房内血栓が脳に塞栓すれば、予後の悪い心原性血栓塞栓症の発症につながる。NVAFの治療ガイドライン³⁰⁾も公開されているが、本項では不整脈よりも血栓イベントを主体に論ずる。

Framingham研究は、脳卒中の発症におけるAFの重要性を34年間という長期の観察期間において明確に示した貴重な情報源である³¹⁾。34年間の観察期間内の脳卒中の発症への寄与との観点からは、AFのインパクトは高血圧よりも冠動脈疾患よりも心不全よりも大であった³¹⁾。登録時にAFを合併した症例の34年間の脳卒中の発症率は、AF非合併症例の5倍であった³¹⁾。相対リスクが5倍高いとの観点ではAFのインパクトは大であるとも、絶対リスクとしてはAF合併症例であっても脳卒中の発症率は年間2%程度であるとの観点では公衆衛生上のインパクトはそれほど大きくないとも解釈できる³¹⁾。高血圧、心不全例よりも脳卒中発症率が高かったといっても、Framingham研究の結果はAF症例のみを特別に扱っているのではないこと、エンドポイントは“脳卒中”であって、“心原性脳塞栓症”ではないこと、などに留意すべきである。

脳卒中の発症リスクはAFよりも合併するリスク因子によっても影響を受ける。米国の高齢者のデータベースを用いて、心不全（congestive heart failure: C）、高血圧（hypertension: H）、高齢（75歳以上, age: A）、糖尿病（diabetes mellitus: D）、脳卒中の既往（stroke: S）が脳卒中リスクと直接関連するとしてCHADS₂ scoreが作成された（表1A）³²⁾。日本人の心筋梗塞後、脳梗塞後、AF症例のregistry研究でもCHADS₂ scoreの高い症例ではAF合併の有無にかかわらず、1年以内の脳梗塞発症率が高かった¹⁹⁾。CHADS₂ scoreでは脳卒中の既往に対して2点を、その他のリスク因子については1点を付与することにより、6点満点にて脳卒中リスクを判定する。欧州ではより煩雑なCHA₂DS₂-VASc scoreが広く用いられている（表1B）³³⁾。米国の2014年のガイドラインもAF症例のリスク分類にCHADS₂ scoreとともにCHA₂DS₂-VASc scoreを採用した³⁴⁾。CHA₂DS₂-VASc scoreでは女性、血管病、65～74歳までの年齢もリスク因子としており、75歳以上、脳卒中の既往を2点として9点満点にてリスク評価を行う。AF症例には重篤な出血イベントリスクをもたらす抗凝固療法を行うため、数年程度の近未来に高いリスクにて脳卒

中を起こす症例を選択して、その症例のみに介入を行いたいとの観点から、これらのリスクスコアが開発されている。冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患を有する外来通院中の安定した症例のうち、AFを合併した症例のCHADS₂ scoreと1年間の各種心血管イベントの関連を示す（図1）³⁵⁾。約半数の症例が経口抗凝固薬による介入を受けている実態下であっても、CHADS₂ scoreの高い症例では脳卒中発症率、心血管死亡発症率が高いことがわかる。

外来通院中の安定した冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患および動脈硬化病変を認めなくても3つ以上のリスク因子を有する症例を世界44か国から6万8千例以上登録したREACH registryでも、登録された症例の約10%がAFを合併していた。リスク因子のみの症例のAF合併率が6.2%であったのに対して、冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患症例のAF合併率は12.5%、13.7%、11.5%であった。すなわち、AFは動脈硬化の病期の進展とともに有病率の増加する疾病であることが示された。脳卒中リスクを有するNVAf症例では経口抗凝固薬の単剤服用が推奨されているが、実際に経口抗凝固薬単剤にて加療されていた症例はAF症例にて36.17%にすぎなかった（AF非合併例では3.83%）。抗凝固薬と抗血小板薬が併用されていた症例は16.92%（AF非合併例では3.29%）。両者を加えてもAF症例の約半数が経口抗凝固薬による治療を受けている実態がわかった³⁵⁾。

45歳以上の安定した外来通院中の脳血管疾患症例17,582例中2,408例がAF合併症例であった。1年間の観察期間内の総死亡率はAF合併症例にて4.90%と、AF非合併症例（2.94%）の2倍であった（ $p < 0.0001$ ）。AF合併症例における非致死性脳卒中の発症率4.89%は、AF非合併症例の3.50%よりも高かったが、統計学的には差

がなかった。AFを合併した脳血管疾患症例では近未来の死亡率が高いことは十分に留意されるべきである。また、実臨床下では脳血管疾患を合併したAFであっても経口抗凝固薬は半数程度が服用しているにすぎない現状にて、年間1.91%が重篤な出血イベントを経験していた。非AF症例の重篤な出血イベント発症率は0.82%であったので、脳血管疾患を合併したAF症例では重篤な出血イベントリスクが高いことも認識すべきである³⁵⁾。

AF症例の経口抗凝固薬の服用率は欧米諸国とわが国では50%程度と高いが、わが国以外のアジア諸国では36.4%と低い¹²⁾。わが国のAF症例の疫学データでも、脳卒中リスクのある症例（CHADS₂ score 2点以上）には75.4%以上の症例においてワルファリンが投与されていることが示されている¹⁸⁾。NVAfとして登録された2,242例中886例がAFを合併しており、脳卒中として登録された3,554例中886例がAFを合併していたとも理解できる。わが国における脳卒中とAFの関連は脳卒中と心筋梗塞の関連よりは強いとも理解できる¹⁸⁾。脳卒中リスクのあるAF症例の多くにワルファリンが投与されているわが国の実臨床においてもAF症例の1年間の観察期間における総死亡率1.83%（95% CI: 1.28～2.54）は、脳卒中症例の1.29%（95% CI: 0.93～1.74）、心筋梗塞症例の0.98%（95% CI: 0.60～1.52）より高い傾向にあった¹⁹⁾。NVAf症例7,937例をわが国から登録したJ-Rhythm研究においてもCHADS₂ score 1点以上の6,320例中5,614例にワルファリンが使用されていた。ワルファリン使用時のPT-INR（prothrombin time-international normalized ratio：プロトロンビン時間 国際標準比）としては66.0%の症例が

表1 CHADS₂ scoreとCHA₂DS₂-VASc score

A CHADS ₂ Score	
心不全 (C: Congestive heart failure)	1
高血圧 (H: Hypertension)	1
高齢 (75歳以上, A: Age)	1
糖尿病 (D: Diabetes mellitus)	1
脳卒中の既往 (S: Stroke)	2
B CHA ₂ DS ₂ -VASc Score	
心不全 (C: Congestive heart failure)	1
高血圧 (H: Hypertension)	1
高齢 (75歳以上, A: Age)	2
糖尿病 (D: Diabetes mellitus)	1
脳卒中/TIA/全身塞栓症 (S: Stroke)	2
心筋梗塞などの血管病 (V: Vascular disease)	1
高齢 (65～74歳以下, A: Age)	1
性別 (女性, S: Sex category)	1

(A: Gage BF, et al. 2001³²⁾ より, B: Lip GY, et al. 2010³³⁾ より)

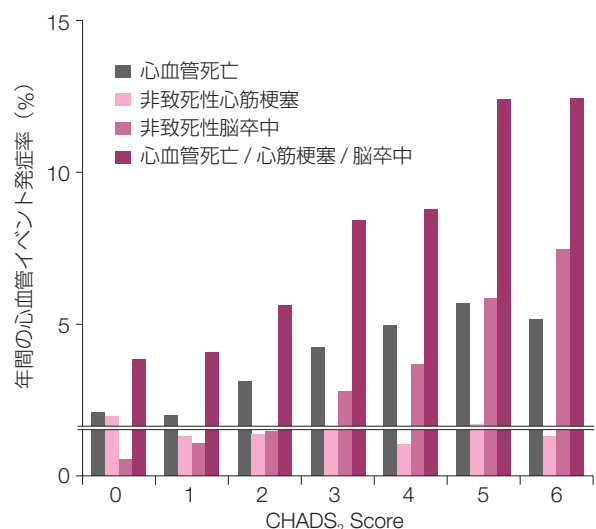


図1 心房細動を合併した外来通院中のアテローム血栓症例の1年間の心血管イベント発症率

(Goto S, et al. 2008³⁵⁾ より)

PT-INR 1.6～2.6 のあいだに管理されていた³⁶⁾。わが国では以前に PT-INR 2.2 を超えると重篤な出血イベントが増加するとの報告もなされているため、わが国の医療実態の特徴として PT-INR が低めにコントロールされていることは認識されるべきであろう³⁷⁾。

1.8

その他

その他の塞栓源心疾患として、洞不全症候群、心臓ペースメーカーや人工弁（とくに機械弁）植え込み、感染性心内膜炎、非細菌性血栓性心内膜炎（non-bacterial thrombotic endocarditis; NBTE）、心臓内腫瘍（とくに粘液腫）などがあげられる。海外での報告をまとめると、洞不全症候群の脳血管疾患発症リスクは年 8～10% で、心臓ペースメーカー植え込み後でも脳塞栓症の頻度は低下しない。心房と同期しない心室ペーシング（VVI）は AF を併発しやすく、脳塞栓症を生じやすい。機械弁植え込みでは抗凝固療法中でも年 2～4% の頻度で塞栓症をきたすため、強力な抗凝固療法が勧められる。感染性心内膜炎では 28～39% に神経合併症をきたし、脳塞栓症のほか、くも膜下出血、脳内出血も合併しうる。NBTE の約 30% が脳塞栓症を生じる。左房粘液腫の 20～45% に塞栓症を合併し、その半数以上は脳塞栓症である。これらの疾患に伴う脳血管疾患の頻度について、国内のまとまった疫学的報告は見当たらない。

心疾患や虚血性脳血管疾患の治療として、抗血小板療法や抗凝固療法などの抗血栓療法が行われる頻度が増加している。それに伴い、抗血栓薬投与中の頭蓋内出血発症例が増加している。とくに抗血栓薬単剤投与に比べ、複数の抗血栓薬使用例では頭蓋内出血リスクが高くなることが示されている³⁸⁾。

2.

脳血管障害の評価法

脳血管障害は、TIA、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血に大別される。脳梗塞はさらに、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞、その他の脳梗塞（分類不能を含む）に分類される。虚血性脳血管障害の超急性期における組換え型組織プラスミノゲン活性化因子（recombinant tissue plasminogen activator; rt-PA）であるアルテプラゼを用いた血栓溶解療法が 2005 年 10 月に保険適用となり、その安全な使用を推進するべく、日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会と rt-PA（アルテプラゼ）静注療

法指針部会の合同で rt-PA（アルテプラゼ）静注療法適正治療指針がまとめられ、公表された³⁹⁾。当初は発症後 3 時間以内の適応であった rt-PA（アルテプラゼ）静注療法は、2012 年 10 月から発症後 4.5 時間以内まで投与可能時間が拡大された（推奨グレード A）³⁾。また、この画期的な治療法の適応例である脳梗塞患者を迅速に専門の医療機関に搬送するためには、社会への啓発活動とともに救急隊を含めた救急医療との協力体制が不可欠であり、すでに脳卒中病院前救護（Prehospital Stroke Life Support; PSLS）のガイドラインも作成、公表されている⁴⁰⁾。同ガイドラインは日本臨床救急学会、日本救急医学会、日本神経救急学会からなる 3 学会合同の PSLS ガイドライン検討委員会（PSLS 委員会）によりまとめられたものであり、脳卒中に対するプレホスピタルケアの体系化・標準化を目的としている。さらに、救急搬入された意識障害患者を含む脳卒中疑い例について、救急現場での脳卒中初期診療を標準化するべく、Immediate Stroke Life Support（ISLS）のコースガイドブックも日本救急医学会、日本神経救急学会合同の編集委員会により作成、発刊されている⁴¹⁾。本項では、上記の事情を踏まえながら、脳血管障害の評価法の概要を簡潔にまとめる。

2.1

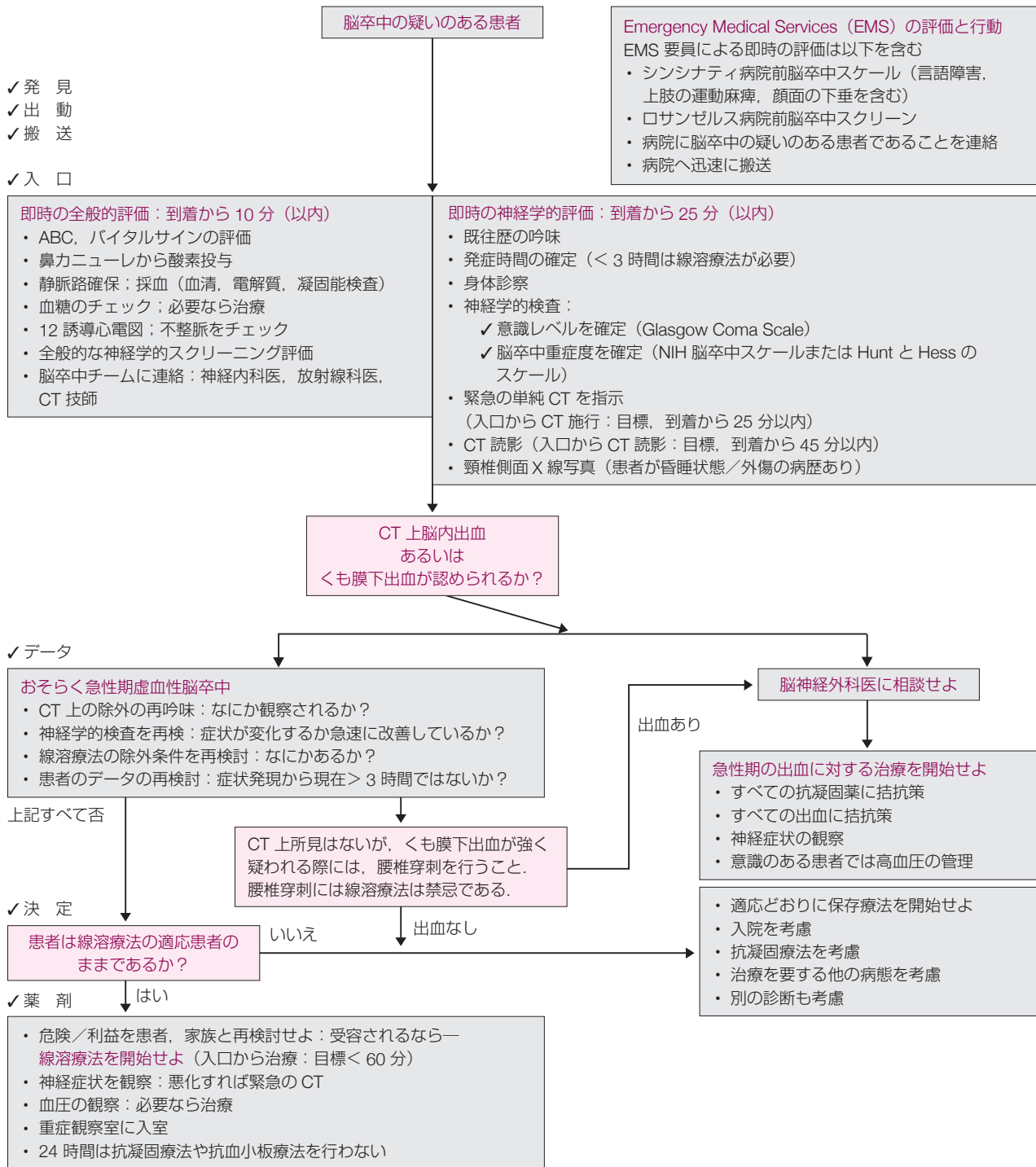
脳血管障害の有無とその神経学的重症度評価

米心臓協会（American Heart Association; AHA）および International Liaison Committee on Resuscitation（ILCOR）では、虚血性脳卒中の急性期診療に対して 7 つの D の重要性を提唱している。すなわち、Detection（発見）、Dispatch（出動）、Delivery（搬送）、Door（入口）、Data（データ）、Decision（決定）、Drug（薬剤）の 7 つの D がスムーズに切れ目なく遂行されることが重要とされている（図 2）⁴²⁾。この際に、最も時間を要するのが Detection であり、このために Brain Attack キャンペーンとして脳卒中の初期症状の一般市民への啓発活動が盛んに実施されている。

2.1.1

脳卒中の初期症状

Brain Attack キャンペーンでは表 2 に掲げる 5 つの症状のうち 1 つ以上があれば脳卒中を疑い、ただちに専門医療機関を受診することを勧めている⁴³⁾。ただし、意識障害や言語障害などがあるときは患者本人が発症時の症状を訴えられないため、迅速に患者の状態を評価するとともに発症状況などを家人やその他の目撃者から聴取する必要がある。すなわち、あらゆる医療スタッフが、医療現場以外で遭遇する Brain Attack への対応について熟知し、心筋梗



それぞれ、発見（Detection）、出動（Dispatch）、搬送（Delivery）、入口（Door）、データ（Data）、決定（Decision）、薬剤（Drug）はその英語の頭文字から「7つのD」と呼ばれている。

図2 脳卒中が疑われる場合のアルゴリズム

ABC：Airway（気道）・Breathing（呼吸）・Circulation（循環）、CT：コンピュータ断層撮影、NIH：米国国立衛生研究所（Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 2000; 102: I204-I216⁴²⁾より改変引用）

表 2 Brain Attack キャンペーンに用いられている脳卒中警告症状

- 身体の片側の顔、腕、脚に突然脱力やしびれが出現する。
- 突然目が見えなくなったり、ものがぼやけて見える、とくに片目に起こる。
- 言葉がしゃべれなくなったり、話をしたり、理解するのが困難となる。
- 突然の原因不明の激しい頭痛。
- わけのわからないめまい感、ふらつき感や突然の転倒、とくに上記症状を伴う場合。

(日本脳卒中協会ホームページ⁴³⁾より)

塞などの発症時と同様に迅速な判断を要求される時代に突入したといえる。

また、発症現場に到着した救急隊員による病院前判断の重要性が認識されており、AHA ではシンシナティ病院前脳卒中スケールやさらに詳細なロサンゼルス病院前脳卒中スクリーンが紹介されており、わが国の PSLS では Kurashiki Prehospital Stroke Scale (KPSS: 倉敷病院前脳卒中スケール) が紹介されている。

2.1.2

脳卒中の有無とその重症度評価

表 3 には医師や医療スタッフが脳卒中を疑うべき主要な症状をあげた。急性症状を有する患者が来院したときには、まずバイタルサインのチェックと気道・呼吸・循環確保などの応急処置を施し、その後問診と神経学的検査を行う。

a. 問診のポイント

どのような時に（発症状況）、どのように発症し（初発症候）、どのような経過をたどっているか（症候の時間経過）を聞き出すのは問診上の重要ポイントである。また、脳卒中既往、家族歴、各種の危険因子（高血圧、糖尿病、AF など）や薬剤服用歴（降圧薬、経口避妊薬など）などについての情報も、病型や病態の診断上きわめて重要である。

i. 発症状況

脳卒中では一般に発症日時を特定できることが多く、とくに脳出血、くも膜下出血、脳塞栓症などでは時間・分単位で発症日時を明らかにできる場合が多い。発症が、睡眠中などの安静時で大量飲酒の翌朝などの脱水を起こしやすい状況であった場合は血栓性機序による脳梗塞が、身体活動時などの血圧上昇をきたしやすい状況では脳出血やくも膜下出血が、また活動開始直後などの循環動態急変時の発症では塞栓性機序による脳梗塞などが疑われる。

ii. 初発症候

脳卒中の初発症候で最も頻度が高いのは、顔面を含む片麻痺や感覚障害であり、逆にこれらの症状が突然発症したときには、脳卒中を疑うのは容易である。言語障害では構

表 3 脳卒中中の主要症状

- 意識障害
昏迷、昏睡
錯乱状態
- 失語症、その他の高次機能障害
- 構音障害
- 顔面麻痺
- 協調運動障害、筋力低下、感覚障害（通常片側性）
- 平衡障害、失調症、歩行障害
- 筋力低下
- 視野障害（単眼性もしくは両眼性）
- 複視、めまい、悪心、嘔吐、頭痛

音障害と失語症を区別する必要がある。後者では大脳皮質損傷を疑う。また、明らかな局所神経症候を呈さない突発性の激しい頭痛では、くも膜下出血が疑われ、悪心・嘔吐を伴うことが多く、意識障害も起こる。片麻痺などの局所症候に引き続いて頭痛、悪心・嘔吐がみられる際には、脳出血の可能性が高い。発作性めまいを伴う頭痛では、小脳出血や椎骨脳底動脈系梗塞を疑う必要がある。ただし、椎骨脳底動脈系の脳卒中の診断には、四肢の失調、感覚障害や、視野障害、構音障害、複視などの自覚症状の有無を詳細に確認する必要がある。

iii. 時間経過

脳卒中を疑ったときに神経症候の時間経過（temporal profile）に注意することもきわめて重要である。TIA は神経症候の持続が 24 時間以内のものをさすが、多くは局所神経症状が数分～15 分以内に消失する。この TIA を前駆症状として発症し、段階的に症状の進行する場合や動揺性の経過は血栓性機序で発症する脳梗塞に特徴的である。脳塞栓症の場合は突発的に発症し、数秒で症状のピークを迎えるような時間経過（突発完成型という）を示すことが多い。一方、突発的に発症し数分～数日のうちに麻痺などの症状が徐々に悪化し、意識障害も伴ってくるパターンは脳内出血に典型的といえる。

このうち TIA は通常 2 分以内に完成し、2～15 分で消失することが多いが、TIA 発症後 90 日以内に脳卒中を発症する危険度は 15～20% であり、90 日以内に脳梗塞に進展する場合の約半数は TIA 発症後 48 時間以内に進展するので、初期評価が重要である。実際、TIA 発症平均 1 日後に治療を受けた場合は平均 20 日後に治療を受けた場合に比べて脳卒中発症率が 80% 軽減された [EXPRESS (Early use of eXisting PREventive Strategies for Stroke) study]^{44,45)}。また 24 時間体制の TIA 専門病院では、発症 24 時間以内に TIA あるいは軽症脳卒中と診断され、ただちに治療が開始された場合、90 日以内の大きな脳卒中発症率が 1.24% と治療しなかった場合の予測値に比べて 79.2% 軽減された (SOS-TIA: A transient ischaemic attack

clinic with round-the-clock access)⁴⁶⁾。

このように TIA は発症後、ただちに治療を開始したほうがよいこと、また脳梗塞への進展予防のための危険度予測には ABCD2 score [A: age, B: blood pressure, C: clinical features (weakness/speech disturbance/other symptoms), D: duration of symptoms, D: diabetes mellitus] が有用とされている (表 4)⁴⁷⁾。また脳梗塞への進展予防には、症例ごとの TIA の発症機序を明らかにすることが重要で、塞栓源となる心疾患の検索 (長時間モニター心電図、経胸壁心エコー検査、経食道心エコー検査) や頸動脈エコー検査、経頭蓋超音波ドプラ法 (transcranial Doppler; TCD) による微小塞栓信号 (microembolic signal; MES) なども重要である⁴⁸⁾。

b. 診察のポイントと脳卒中重症度スケール

脳卒中の診察では、要点をおさえた迅速な診察が要求される。まず、血圧、脈拍、心音、呼吸状態、全身の血管雑音や浮腫の有無を評価する。次に、神経学的所見をとり、異常所見の有無から問診ともあわせて障害血管や病巣の部位を推定し、重症度の評価とともに臨床病型診断や予後推定を行う。脳卒中急性期にその重症度評価や予後推定のために最低限評価すべき項目としては、日本脳卒中学会の Stroke Scale 委員会により作成された Japan Stroke Scale (JSS)⁴⁹⁾ が知られているが、ここでは JSS に加えて国際的に最も広く用いられ、rt-PA による血栓溶解療法やその効果の判定にも必須とされている National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) を紹介する (表 5)⁵⁰⁾。本スケールは脳卒中の重症度を評価するツールとして世界の医療現場で急速に普及しており、脳卒中専門医はもちろんのこと、すでにあらゆる医療スタッフにとって、熟知しておくべき標準的な神経学的重症度評価法となっている。

なお、脳卒中慢性期の機能予後を評価するスケールとしては、介助の程度に基づいて 6 段階にカテゴリー分類する

改訂 Rankin スケールや ADL (activities of daily livings : 日常生活動作) を評価する Barthel インデックスが従来よりよく用いられている [日本脳卒中学会のホームページ (<http://www.jsts.gr.jp/>) を参照]。

2.2

神経画像診断法による評価

画像診断の詳細については他項に譲り、ここでは脳梗塞におけるコンピュータ断層撮影 (computerized tomography; CT)、磁気共鳴像 (magnetic resonance imaging; MRI) 検査などの神経画像診断法の意義について概説する。すなわち、梗塞形成に至る病的変化を時間軸に沿って概説すると、①まず責任動脈の狭窄・閉塞が生じ、②側副血行が不十分であればその領域の脳血流量 (灌流) が低下し、脳血流低下がある閾値を下回ると虚血現象が生じ (神経徴候出現)、③血流低下が進行あるいはある一定時間持続すると不可逆な梗塞巣形成へと至る。そのそれぞれの病態の評価に必要な画像診断法を表 6 にまとめた。

上記のような時系列で虚血現象は進展するが、多くの場合、画像診断法の順序は逆になる。つまり梗塞かどうかの確認をまず行い、その後に病態評価 (責任血管病変、脳血流低下の程度) を行うことになる。

梗塞巣の確認は、出血性疾患の除外、(発症 3 時間以内ならば) rt-PA 治療の適応決定が必須なので、検査の第一選択は単純 CT 検査である。しかし、急性期 CT 像では病変が不明確なことも多く、拡散強調画像 (diffusion-weighted image; DWI) (図 3) で病変を確認するほうが望ましい。したがって最近では MRI で評価した後、rt-PA を投与することが多く、診療体制さえ整えば可能な限り MRI 検査を追加することが望ましい。単に早く rt-PA を静注するだけでなく条件のよい症例を選ぶことも、これからは重要になると考えられる。また、画像でとらえられた病変が神経症候を説明しうるかどうか、複数の血管支配域にまたがっていないかどうかについても留意すべきである。責任血管病変・脳血流低下の評価は、梗塞発症機序の推定や“これから梗塞に陥る可能性の高い領域”の把握のため重要である。

2.3

病態診断や治療法の適否決定に必要な検査

2.3.1

血栓溶解療法の適否決定上必要な検査

日本脳卒中学会ホームページ (<http://www.jsts.gr.jp/>) からアクセス可能な「rt-PA (アルテプラゼ) 静注薬

表 4 TIA 診断に有用な ABCD2 Score

	項目	内容	点数
A	Age	> 60 歳	1 点
B	Blood pressure	>収縮期 140 mmHg or 拡張期 90 mmHg	1 点
C	Clinical features	言語障害	1 点
		片麻痺	2 点
D	Duration	症状持続 10 分以上	1 点
		症状持続 60 分以上	2 点
	Diabetes mellitus		1 点
合計			0 ~ 7 点

TIA : 一過性脳虚血発作

(Johnston SC, et al. 2007⁴⁷⁾ より)

表 5 NIH Stroke Scale (NIHSS)

項目	スコア	
意識レベル	0 = 覚醒 1 = 簡単な刺激で覚醒	2 = 反復刺激や強い刺激で覚醒 3 = (反射的肢位以外は) 無反応
意識レベル 質問	0 = 2 問とも正答 1 = 1 問に正答	2 = 2 問とも誤答
質問レベル 従命	0 = 両方の指示動作が正確に行える 1 = 片方の指示動作のみ正確に行える	2 = いずれの指示動作も行えない
注視	0 = 正常 1 = 部分的注視麻痺	2 = 完全注視麻痺
視野	0 = 視野欠損なし 1 = 部分的半盲 (四分盲を含む)	2 = 完全半盲 (同名半盲を含む) 3 = 両側性半盲 (皮質盲半盲を含む半盲)
顔面麻痺	0 = 正常 1 = 軽度の麻痺	2 = 部分的麻痺 3 = 完全麻痺
左腕	0 = 下垂なし (10 秒間保持可能) 1 = 10 秒以内に下垂 2 = 重力に抗するが 10 秒以内に落下	3 = 重力に抗する動きがみられない 4 = まったく動きがみられない
右腕	0 = 下垂なし (10 秒間保持可能) 1 = 10 秒以内に下垂 2 = 重力に抗するが 10 秒以内に落下	3 = 重力に抗する動きがみられない 4 = まったく動きがみられない
左脚	0 = 下垂なし (5 秒間保持可能) 1 = 5 秒以内に下垂 2 = 重力に抗するが 5 秒以内に落下	3 = 重力に抗する動きがみられない 4 = まったく動きがみられない
右脚	0 = 下垂なし (5 秒間保持可能) 1 = 5 秒以内に下垂 2 = 重力に抗するが 5 秒以内に落下	3 = 重力に抗する動きがみられない 4 = まったく動きがみられない
運動失調	0 = なし 1 = 1 肢にあり	2 = 2 肢にあり
感覚	0 = 正常 1 = 軽度～中程度の障害	2 = 高度の障害
言語	0 = 正常 1 = 軽度の失語	2 = 高度の失語 3 = 無言または全失語
構音障害	0 = 正常 1 = 軽度～中程度の障害	2 = 高度の障害
消去 / 無視	0 = 正常 1 = 軽度～中程度の障害	2 = 高度の障害

合計点 = /42

NIH：米国国立衛生研究所
(Lyden P, et al. 1994⁵⁰⁾ より)

表 6 脳梗塞の病態生理と画像診断法

	MRI	CT	その他
動脈の狭窄 / 閉塞 / 解離	MRA	CTA	エコー / DSA
脳血流量の低下	perfusion MR	perfusion CT	脳血流 SPECT
梗塞巣 (の診断)			
超急性期	DWI		
急性期以降	FLAIR/T2/T1	CT	
出血性変化	T2 star		

MR (I)：磁気共鳴 (像), CT：コンピュータ断層撮影, MRA：核磁気共鳴血管造影,
CTA：コンピュータ断層血管造影, DSA：デジタルサブトラクション血管造影,
SPECT：単光子放出型コンピュータ断層撮影, DWI：拡散強調画像

法適正治療指針 第二版」に概要が掲載されている³⁾。病型診断のフローチャートを図4にまとめた。

2.3.2

急性期から慢性期におけるその他の検査

脳卒中の病態診断などにおける検査法についても他項に譲る。

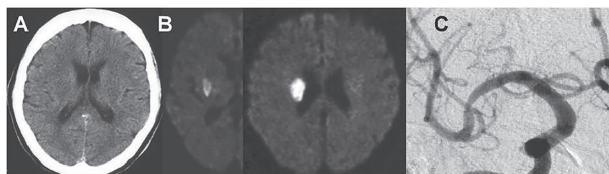


図3 ラクナ梗塞の一例

左不全片麻痺を示した80歳代女性。CTでは検出できなかったが(A)，MRI拡散強調画像(DWI)では基底核から放射冠に直径10 mmの梗塞を認め(B)，中大脳動脈には狭窄病変を認めなかった(C)。

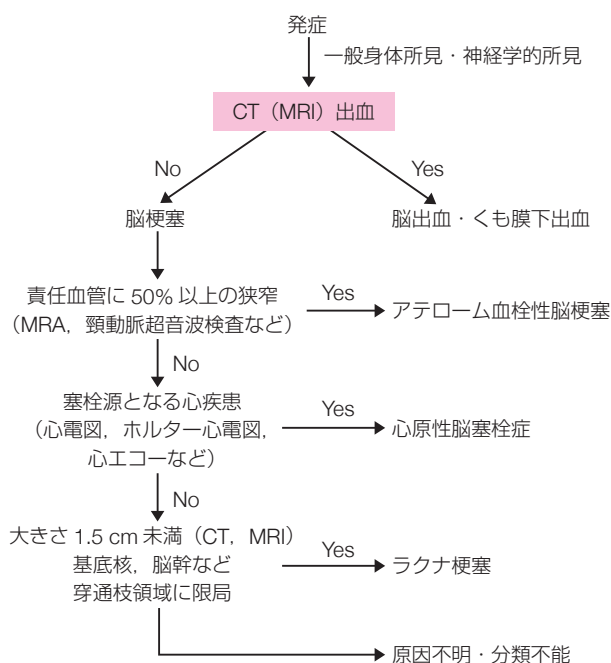


図4 病型診断のためのフローチャート

CT：コンピュータ断層撮影，MRI：磁気共鳴像，MRA：核磁気共鳴血管造影

3.

脳血管障害の病態・治療方針と心疾患との関わり、治療の優先度と治療の相反

3.1

脳卒中中の内科的管理

3.1.1

脳卒中急性期管理中の留意点

脳卒中急性期には、神経学的所見、画像診断で脳梗塞、脳出血、くも膜下出血の診断ののち、各病型に応じた内科的治療手段が選択される。脳梗塞で発症4.5時間以内であれば、血栓溶解療法の適応を考慮する必要がある。

a. rt-PA療法施行時の注意点

発症4.5時間以内の虚血性脳卒中のうち、CTやMRIで虚血病変が軽微で禁忌事項のない症例に対してはrt-PA（アルテプラゼ、わが国ではアルテプラゼが保険適用されている）の投与が勧められている（推奨グレードA）。しかし心血管疾患のなかでは、まれではあるが大動脈解離による脳梗塞が生じることがあり、血栓溶解療法後の縦隔出血による死亡例がわが国でも報告され警告されているので、大動脈解離を合併した脳梗塞にはrt-PAを投与してはならない（MindsエビデンスレベルV / 推奨グレードD）³⁾。また一般的に急性心筋梗塞後の心室瘤、胸腹部大動脈瘤がある場合はrt-PA投与を控えるべきである³⁾。rt-PA静注療法が適応外、または同治療で血流再開通の得られなかった発症後8時間以内の脳梗塞患者に対しては、MerciリトリーバーまたはPenumbraシステム、Solitaire、TREVOによる機械的再開通療法が承認されている。しかしMerci/Penumbraを用いた機械的再開通療法の有効性に関しては十分な科学的根拠はない⁵¹⁾。

b. 血圧管理、水分管理

脳梗塞急性期では一般に降圧しない。これは脳灌圧低下による脳虚血病態の増悪を招かないためである。脳梗塞急性期では収縮期血圧>220 mmHgまたは拡張期血圧>120 mmHgの高血圧が持続する場合や、大動脈解離、急性心筋梗塞、心不全、腎不全などを合併している場合にかぎり、慎重な降圧療法が推奨される（推奨グレードC1）。血栓溶解療法を予定する患者では収縮期血圧>185 mmHgまたは拡張期血圧>110 mmHgの場合に、静脈内投与による降圧療法が推奨される（推奨グレードC1）。著しい低血圧は輸液、昇圧薬などで速やかに改善すべきである（推奨グレードC1）。また、心不全などを合併し水分負荷をかけたくな

い場合は、投与薬剤の溶解液量を半量程度に抑えるようにし、水分バランスのチェック、中心静脈圧の計測、心エコーでの下大静脈径の測定などのモニタリングを行い、必要に応じてフロセミドなどの利尿薬を静脈内投与で用いる。ただし AF を有する場合は、利尿薬使用により血栓形成傾向を助長するため、抗凝固療法の使用が勧められる（Minds エビデンスレベル V）⁵²⁾。また心不全を合併し起坐位が望ましい場合でも、アテローム血栓性脳梗塞急性期で脳循環が不安定な時期は脳灌流圧を維持することが望ましいので、酸素飽和度、自覚症状を確認しながら数日間ではできるだけ頭部を水平に保つことが望ましい。

c. 抗血栓療法、抗血栓薬について

脳梗塞のうち、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞では通常、アルガトロバン、オザグレールといった点滴製剤による抗血栓療法が行われる（Minds エビデンスレベル II / 推奨グレード B）⁵³⁻⁵⁵⁾。発症 48 時間以内の脳梗塞ではヘパリンを使用することを考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない（推奨グレード C1）。発症 48 時間以内で最大径が 1.5 cm を超えるような心原性塞栓を除く脳梗塞では、選択的トロンビン阻害薬であるアルガトロバンが推奨される（推奨グレード B）。アスピリン経口投与は、発症 48 時間以内の脳梗塞患者の治療法として推奨される（推奨グレード A）。オザグレールナトリウムの点滴投与は、発症 5 日以内の非塞栓性脳梗塞患者の治療法として推奨される（推奨グレード B）。しかしこれらの治療は高いエビデンスレベルを有しているわけではないので、水分負荷を減らしたいときはアスピリン経口摂取、ヘパリン原液のインフュージョンポンプによる投与などで代替可能である。心原性脳塞栓症では、再発予防のため早期からヘパリンが使用されることが多い。心筋梗塞で抗血栓薬内服中に脳梗塞を生じた場合は、原則として内服中の抗血栓薬はそのまま継続し新たな治療薬剤の併用を考慮する。反対に心疾患の管理目的で抗血栓薬を内服中に脳出血を発症した場合は、血腫拡大を防ぐため、ワルファリンを使用中であればすぐに中止し、ビタミン K、第 IX 因子複合体（2014 年 12 月の時点で保険適応未承認）、新鮮凍結血漿で中和を行い、抗血小板薬内服を行っている場合は、原則として中止する（Minds エビデンスレベル III / 推奨グレード B）⁵⁵⁾。抗血栓薬の再開は心疾患の種類にもよるが、少なくとも発症 2、3 日以後からにすべきであり、血圧を低めに保ったうえで再開すべきである。

d. 脳保護療法

脳梗塞にはわが国では脳保護薬エダラボンの適応があり、1 日 2 回 100 mL の溶解液で使用することが多い。腎疾患を有する場合、とくに高齢者では投与を控える。また水分負荷を控えたい場合は 50 mL に溶解して使用する。

3.1.2

脳卒中慢性期、ハイリスク患者が心疾患を発症または合併した場合の管理

a. 抗血栓療法

心疾患の種類に応じて抗血栓療法が優先される。脳梗塞再発予防には抗血小板薬としてシロスタゾールが内服されることがあるが、頻脈などの作用が望ましくない場合はアスピリンまたはクロピドグレルへの変更は可能である。脳出血の既往がある患者では血圧モニター、管理をしながら抗血栓薬を慎重に用いる。また脳梗塞再発予防のための抗血小板薬内服中で AF、人工血管置換術後などワルファリンによる抗凝固療法が必要となった場合に、抗血小板薬を併用すべきかどうかの明確な指針はない。WARSS (Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study)^{55a)} や WASID (Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial)^{55b)} といった臨床試験からは、非心原性脳梗塞の再発予防にはワルファリンとアスピリンは同様の有効性とされ、非心原性脳梗塞ではガイドラインで抗血小板薬が第一選択薬として勧められる根拠となっているが、ワルファリンがアスピリンより有効性に劣るという事実もない。したがって、出血合併予防の観点からワルファリンまたは非ビタミン K 阻害経口抗凝固薬 (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; NOAC) 内服が心血管疾患で必要になった場合には、脳梗塞再発予防として使用中の抗血小板薬を中断してワルファリンまたは NOAC を単独で管理することが望ましいと考えられる。NOAC であるダビガトラン、リバーロキサバン、アビキサバンはワルファリンに比し頭蓋内出血合併症が少ない⁵⁶⁻⁵⁸⁾。ワルファリンあるいは NOAC と抗血小板薬の併用は、とくに脳梗塞既往患者で脳出血の合併症を高めることが報告されており（Minds エビデンスレベル IVa）³⁸⁾、病状に応じて両者を併用する必要がある場合は血圧管理を厳格にすべきである。

b. 危険因子の管理

心筋梗塞、虚血性心疾患での降圧療法、血中脂質管理、血糖管理は、脳卒中再発予防とも共通しているため、それぞれ目標値が低いほうを管理目標とする。降圧薬のなかでは、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker; ARB)、カルシウム拮抗薬は心疾患、脳卒中双方に有効な薬剤である。心筋梗塞では HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）の一次、二次予防に関するエビデンスが集積されているが、脳卒中では欧米のエビデンスとして、アトルバスタチンの大量投与（80 mg/日）により再発予防効果（16%）が示された（Minds エビデンスレベル II）⁵⁹⁾。糖尿病に対する血糖管理は心疾患、脳疾患再発予防のため行うべきである。

3.1.3

心疾患管理中に偶発的に脳疾患が検出された場合の管理

頸動脈病変（20頁参照）、未破裂脳動脈瘤（19頁参照）は別項で論じられるので、ここではそれ以外の想定されるケースについて述べる。

a. 脳MRI検査で無症候性脳梗塞、無症候性脳出血が見つかった場合

AF、ペースメーカ装着中、心不全合併など明らかな心塞栓源が想定され、たまたま無症候だが大脳皮質などに塞栓症を疑う脳梗塞が存在する場合は、心原性脳塞栓症既往例と同様に再発リスクが高いと考え、抗凝固療法の適応を考慮する（Minds エビデンスレベル V / 推奨グレード C1）⁶⁰。頻繁に観察される脳深部、基底核領域の無症候性脳梗塞は将来の脳卒中の予測因子であるが、心疾患の予測因子あるいはサロゲート（代理）マーカーとの報告はない。またその診断には慎重を要し、白質病変と混同してはならない。無症候性脳梗塞に抗血小板療法が有効とのエビデンスはないので、ただちに抗血小板療法を行うことは控えて高血圧などの危険因子の管理を優先する。頸動脈、頭蓋内主幹動脈などの血管を超音波検査、MRA（magnetic resonance angiography：核磁気共鳴血管造影）などで非侵襲的に精査し、これらの血管に有意狭窄があれば抗血小板薬の追加を考慮する（推奨グレード C1）。また最近 T2* 画像で無症候性の微小脳出血が検出されるようになった。脳梗塞既往患者で微小脳出血を複数個有していると、抗血栓療法施行中に脳出血合併症が増加することが報告されているので⁶¹、脳出血の危険因子とりわけ高血圧の管理を優先する。

b. 頸動脈内膜中膜厚

頸動脈超音波検査は広く健診レベルまで普及している。一般的に内頸動脈に 50% 以上の狭窄をきたさない内膜中膜厚（intima-media complex thickness; IMT）肥厚は、外科的あるいは脳血管内治療の対象にならない。頸動脈硬化重度の判定は頸動脈 IMT またはプラークスコアで評価される。IMT の評価は、左右の内頸動脈、頸動脈分岐部、総頸動脈の近位壁と遠位壁の最大厚を測定し、合計したうえで平均する mean max IMT が一般的であるが、最も簡便には左右の頸動脈分岐部、総頸動脈の遠位壁の最大肥厚部位を 1 点計測することが勧められる。プラークスコアは、左右内頸動脈、頸動脈分岐部、総頸動脈に存在するすべてのプラークの厚みの総和により求められる。IMT やプラークスコアは年齢、男性、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙など既知動脈硬化危険因子と関連性を有している。欧米およびわが国の臨床疫学研究で頸動脈 IMT は既知の危険因子で補正しても将来の心血管イベントの発症を予測する

ことが報告され（Minds エビデンスレベル III）⁶²、心血管イベントのサロゲートマーカーとして注目されている。しかし心疾患ははじめ各危険因子管理目的に通院中の対象例では、高血圧など動脈硬化危険因子の管理はガイドラインに沿って行われているものの、一般住民を対象とした疫学調査同様に、IMT の肥厚は将来の血管イベント発症、再発の独立した危険因子であることが示されている（Minds エビデンスレベル IVa）⁶³。現在、IMT、プラークスコアに基づいた管理指針は提唱されていないが、IMT 肥厚症例、アテロームプラークを有する症例では、高血圧、糖尿病、脂質異常症など動脈硬化危険因子の管理をガイドラインに準じて徹底的行うことが推奨される（推奨グレード C1）。動脈硬化危険因子を有するハイリスク患者での抗血小板薬の使用については、発症予防のメタ解析で心筋梗塞予防に有効との成績があるが、脳卒中予防には有効性が証明されていない。動脈硬化危険因子を有し IMT 肥厚の観察される症例では、抗血小板薬の適応を考慮してもよい（推奨グレード C1）。内頸動脈狭窄に至っていない IMT 肥厚症例では、研究目的である場合を除き、IMT の評価は 2～3 年に 1 回でよい⁶⁴。

3.2

虚血性脳血管障害の外科的治療、血管内治療

3.2.1

頸動脈内膜剥離術

a. 症候性頸動脈狭窄症

発症 6 か月以内の TIA または脳梗塞患者で、同側の頸部頸動脈に高度狭窄（70～99%）が認められる場合、抗血小板療法を含む最良の内科的治療に加えて、周術期死亡および合併症発症率が 6% 未満の治療成績を有する施設において頸動脈内膜剥離術（carotid endarterectomy; CEA）を行うことが推奨される（Minds エビデンスレベル I / 推奨グレード A）^{65,66}。

75～79 歳では CEA の効果は大きい（Minds エビデンスレベル III / 推奨グレード A）⁶⁷、80 歳以上の高齢者では CEA の効果は証明されていない（臨床試験で高齢者が対象から除外されていたため）。また心臓病（弁膜症、AF、急性心筋梗塞、不安定狭心症）、肝不全、腎不全、がん、コントロール不良の高血圧、糖尿病、頸動脈の tandem lesion（頭蓋内狭窄がおもなもの）、および重症脳梗塞の合併例での効果は証明されていない。

中等度狭窄（50～69%）が認められる場合、年齢、性別、合併症、初期症状の重症度などの背景因子に応じて、抗血小板療法を含む最良の内科的治療に加えて CEA を行うことが推奨される（Minds エビデンスレベル I / 推奨グレード B）^{65,66}。中

等度狭窄については高度狭窄における問題点に加えて下記の指摘がある。

女性の中等度狭窄に対する CEA の効果は証明されていない (Minds エビデンスレベル II / 推奨グレード B)⁶⁸⁾。また同側の重症脳梗塞に対する予防効果は証明されていない。

一方、軽度狭窄 (50% 未満) は CEA の適応とならない (Minds エビデンスレベル I / 推奨グレード D)^{65,66)}。CEA の適応となる場合には、大きな脳梗塞巣がなければ症候発症後、時期を遅らせることなく 2 週間以内に実施することが推奨される (Minds エビデンスレベル III / 推奨グレード B)⁶⁷⁾。

頸動脈狭窄を有する患者では、冠動脈病変、末梢動脈病変など全身のアテローム硬化症を有することが多く、周術期の死亡・合併症の原因となりうるため、これらの合併症 (とくに虚血性心疾患) に対する術前検査が重要である。術前検査としては心電図、心エコー検査や必要に応じて心筋シンチ、CT、MRI 検査などが行われる [詳細は冠動脈疾患に頸動脈病変を伴う場合の治療の項 (20 頁) を参照]。

同側の脳血管予備能が低下している症例においては、術後に脳出血などの過灌流症候群を合併する危険性が増すため、可能な限り術前に脳血流測定を行うことが推奨される。(注)

脳血管予備能：脳血流量は炭酸ガス吸入やアセタゾラミド静注にて通常 50% 程度増加するが、血管に狭窄性病変があると増加率が減少する。

過灌流症候群：血行再建後に起こる急激な脳血流増加により頭痛やけいれん、時に脳出血をきたすことが報告されている。

b. 無症候性頸動脈狭窄症

無症候性の高度頸動脈狭窄 (60~99%) では、抗血小板療法を含む最良の内科的治療に加えて、周術期死亡および合併症発症率が 3% 未満の治療成績を有する施設において CEA を行うことが推奨される (Minds エビデンスレベル I / 推奨グレード B)^{65,66)}。

適応患者の選択においては、合併症、性別、年齢 (75 歳未満)、余命 (5 年以上)、患者の希望、その他の個人的因子を注意深く考慮する。女性では症候性狭窄と同様に CEA の効果が比較的少ないことが知られている⁶⁹⁾。

近年は無症候性高度狭窄症に対する内科的治療の成績向上が指摘されており、高度狭窄例においても stroke のリスクが高い場合を除き CEA の適応は慎重にすべきとの意見も多い⁷⁰⁾。

3.2.2

頸動脈ステント留置術

a. 症候性頸動脈狭窄症

CEA の適応となる症候性の高度頸動脈狭窄で、手術到

達が困難、CEA の手術リスクを増加する内科的疾患を有する患者、または他の特殊な状況 (放射線照射後狭窄、CEA 後再狭窄) があれば頸動脈ステント留置術 (carotid artery stenting; CAS) を考慮してもよい (Minds エビデンスレベル II / 推奨グレード B)^{71,72)}。放射線照射後狭窄や CEA 後再狭窄は CAS のよい適応と考えられている。CAS の周術期死亡および合併症発症率は CEA に準じた成績が求められる。

近年の試験では CEA と CAS の全体としての治療成績に差がないことから、いずれの治療法も第一選択としてよいとの意見がある。CEA では心筋梗塞の合併が多く、CAS では stroke の合併が多いため、症例ごとの治療法選択が勧められる⁷³⁾。また高齢者における CAS では合併症が多い。

b. 無症候性頸動脈狭窄症

CEA の適応となる無症候性高度 (CAS の場合は 80% 以上とされる) 頸動脈狭窄症患者のうち、CEA の手術リスクが高い場合には、CAS も妥当な選択肢となる (Minds エビデンスレベル II / 推奨グレード B)⁷¹⁾。しかし報告された周術期合併症率や脳梗塞・死亡の発生率からは、この患者群での CEA や CAS の適応に関するコンセンサスは得られていない。

3.2.3

脳血管バイパス術

症候性の動脈硬化性脳動脈 (頭蓋外および頭蓋内) 狭窄・閉塞症においては、一般的には脳血管バイパス術 (extracranial-intracranial bypass; EC-IC バイパス) の適応はない⁷⁴⁾。しかし上記疾患において、アセタゾラミドに対する脳血流増加率が高度に低下している患者や PET (positron emission tomography) 上、脳酸素摂取率が亢進している患者ではバイパス術が推奨される⁷⁴⁾。

わが国で行われたランダム化比較対照試験 (randomized controlled trial; RCT) である JET (Japanese EC-IC Bypass Trial) では安静時脳血流量が正常値の 80% 以下、脳血管予備能が 10% 以下の症例でバイパス術の効果が証明された⁷⁵⁾。

その後米国で行われた PET 上 OEF (oxygen extraction fraction) が上昇している症例におけるバイパス術の効果を調べた COSS (Carotid Occlusion Surgery Study) (RCT) では、バイパス術の効果は証明されなかったが、この試験ではバイパス周術期の脳卒中が多く、その後の脳卒中発生率は手術群で低率であるため、今後の検証が必要と考えられる⁷⁶⁾。

脳虚血症状を有するもやもや病患者においては、直接的脳血行再建術である EC-IC バイパスや、浅側頭動脈、帽状腱膜、硬膜、側頭筋を用いた間接血行再建術が推奨される⁷⁴⁾。

3.3

くも膜下出血（脳動脈瘤破裂）の治療

3.3.1

初期治療

発症直後は再出血が多いため、なるべく安静を保ち侵襲的な検査や処置は避け、速やかに専門施設に搬送する。再出血防止のためには、十分な鎮痛・鎮静が必要であり、静注用の降圧薬などを用いて厳格な降圧を行う。ただし重症例では不用意な降圧は脳灌流圧の低下を招く危険性があるので慎重に行う。抗線溶薬の投与は再出血を減少させる傾向とともに脳虚血合併症を増加させる傾向があり、全体としての転帰改善につながらないので、日常的に使用することは支持されない⁷⁷⁾。すべての抗凝固薬や抗血小板薬は中止する。抗凝固薬はビタミン K、新鮮凍結血漿、第 IX 因子複合体（2014 年 12 月の時点で保険適応未承認）などで中和し、破裂脳動脈瘤が完全に処理されるまで再開しない⁷⁷⁾。くも膜下出血急性期、とくに重症例では心電図で QT 間隔の延長、T 波の異常、ST の変化などがみられることがある。最近ではたこつぼ型心筋障害をきたすことも知られている。不整脈もしばしばみられ、時に致死的不整脈も出現する。

神経原性肺水腫がみられることもあり、呼吸不全とピンク色の泡沫状喀痰が特徴である。

3.3.2

外科的治療

軽度～中等度の症例（意識障害が軽度で傾眠程度まで）では、全身状態や治療難度が許せば早期（発症 72 時間以内）に脳動脈瘤の再出血予防処置（開頭クリッピングまたはコイル塞栓術）を行う（**Minds エビデンスレベル III / 推奨グレード B**）⁷⁷⁾。比較的重症例では、患者の年齢、動脈瘤の部位などを考慮し再出血予防処置の適応を検討する⁷⁷⁾。

最重症例（昏睡状態）では、原則として急性期の再出血予防処置の適応はない⁷⁷⁾。しかし意識障害の原因が脳内血腫や急性水頭症の場合は、これらに対する外科的処置を行う。

慢性期に水頭症を合併する患者には脳室腹腔短絡術が行われる。

3.3.3

治療法の選択

再出血予防処置としては開頭術（おもにクリッピング術）と血管内治療（おもにコイル塞栓術）がある。いずれの処置を行うかは重症度、脳動脈瘤の部位や形状、治療難度、年齢、合併症などにより総合的に判断する⁷⁷⁾。最近の欧米の大規模試験では、いずれの治療法も可能とされた破

裂脳動脈瘤の治療 1 年での無障害生存率は血管内治療群で有意に高かった。したがって血管内治療が可能と判断される場合には、コイル塞栓術も考慮する（**Minds エビデンスレベル II / 推奨グレード B**）⁷⁸⁾。一般的には開頭術が困難な場合や全身麻酔のリスクが高い場合には、血管内治療が選択される。

3.3.4

脳血管攣縮の予防・治療

脳血管攣縮はくも膜下出血後 4～14 日に脳底部主幹動脈に生じる遅発性かつ可逆的狭窄であり、脳梗塞の原因となり、くも膜下出血の予後に影響する。脳血管攣縮を予防するために手術時に血腫を排除したり、rt-PA やウロキナーゼの脳槽内投与、およびこれらの薬剤による脳槽灌流が行われる⁷⁷⁾。また塩酸ファスジルやオザグレルナトリウムの全身投与や、攣縮血管の灌流領域の血流改善のため、循環血液量増加療法や血液希釈療法、人為的高血圧療法も行われる⁷⁷⁾。血管内治療としては血管拡張剤の選択的動注療法と経皮的血管形成術が行われる⁷⁷⁾。

3.3.5

未破裂脳動脈瘤への対応

わが国の脳ドックガイドラインでは無症候性未破裂脳動脈瘤が発見された場合、一般に脳動脈瘤の最大径が 5～7mm 以上で、余命が 10～15 年以上あり、その他の条件が治療を妨げない場合に手術的治療を勧めるとしている⁷⁹⁾。とくに 10 mm 前後より大きい病変では強く勧められる。わが国で行われた未破裂脳動脈瘤の悉皆調査（Unruptured Cerebral Aneurysm Study of Japan; UCAS Japan）では動脈瘤径が 7 mm 以上で有意に破裂率が上昇すること、とくに前交通動脈瘤や内頸動脈・後交通動脈分岐部動脈瘤で破裂率が高いことが示された⁸⁰⁾。

以下に、脳ドックガイドラインから未破裂脳動脈瘤への対応の推奨を抜粋して示す⁷⁹⁾。

- 未破裂脳動脈瘤の自然歴（破裂リスク）から考察すれば、下記の特徴を有する病変はより破裂の危険性の高い群に属し、治療などを含めた慎重な検討をすることが推奨される。
 1. サイズ 5～7 mm 以上の未破裂脳動脈瘤
 2. 上記未満であっても、
 - a. 症候性の脳動脈瘤
 - b. 前交通動脈、内頸動脈—後交通動脈部などの部位に存在する脳動脈瘤
 - c. Aspect (dome/neck) 比・size 比（母血管に対する動脈瘤サイズの比）の大きい瘤、不整形・ブレブを有するなどの形態的特徴をもつ脳

動脈瘤

- 開頭手術や血管内治療などの外科的治療を行わず経過観察する場合は、喫煙・多量の飲酒を避け、高血圧を治療する。経過観察する場合は半年～1年ごとの画像による経過観察を行うことが推奨される。
- 脳動脈瘤の破裂率は発見から比較的早期に高いことが示されている。大型や多発瘤は増大することも多く、経過観察する場合には、早期に経過観察を一度行うことが推奨される。
- 経過観察にて瘤の増大や変形、症状の変化が明らかとなった場合、治療に関して再度評価を行うことが推奨される。
- 未破裂動脈瘤を有する患者はもともとさまざまな心血管リスクを有しており、死因もくも膜下出血よりも他疾患によるものが多い。まず全身の健康を保つことが重要である。

観察期間中の抗血小板薬や抗凝固薬の使用についてはエビデンスが少なく、各症例ごとに適否を検討すべきである。

3.4

冠動脈疾患に合併する頸動脈病変への対応

3.4.1

冠動脈疾患に合併する頸動脈病変の診断手順

すべての冠動脈疾患患者に脳動脈および頸動脈の精密検査を行う必要はない。しかし冠動脈病変を有する患者では、頸動脈狭窄病変を合併することが多く、リスクの高い症例については頸動脈エコー検査、頭部MRIおよび頭頸部MRA検査をスクリーニング検査として行うことが勧められる。左主幹部病変患者、脳梗塞・TIA既往患者では年齢にかかわらずスクリーニングを行う。高度の頸動脈病変を有する症例では、脳血行動態の程度により、脳梗塞発症のリスクが大きく異なるため、心疾患に外科的治療を行う場合は術前にダイアモックス負荷脳血流シンチを行い、脳血管反応性の低下の有無を検査することが勧められる。**図5**に検査指針を示す。侵襲的治療が必要な冠動脈病変と侵襲的治療が必要な頸動脈病変とは高率に合併することから、術前には頸動脈・脳動脈・冠動脈病変、脳および心筋の血流評価を行っておくことが望ましい(**図5**)。基本的な頸動脈病変のスクリーニング法として、頸動脈エコー、頭頸部MRA、頭部MRI検査を施行する。頸動脈エコー検査では狭窄度(径、面積)とともに、動脈硬化の性状(安定プラークか不安定プラークか)も評価する。最終

的にCEAやCASの適応を決める頸動脈の狭窄度の測定方法にはECST法(European Carotid Surgery Trial, 径狭窄率)とNASCET法(North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)があるが(**図6**)、血行再建術を考慮する際の頸動脈狭窄の測定はNASCET法で評価する⁸¹⁾。頸動脈高度狭窄例で心疾患に外科的治療を行う場合には術前に脳血流シンチ検査を行い、安静時脳血流および血管反応性を評価することが勧められる。高度な頸動脈病変の合併例では、MRI検査による頭蓋内病変および頸動脈のtandem病変の評価を行い、治療適応を個々の症例に応じて判断する。神経障害を有する患者の冠動脈血流評価には薬物負荷心筋シンチ検査が勧められる。

3.4.2

頸動脈病変と冠動脈病変合併例に対する薬物治療と血行再建術

a. 薬物治療

i. 降圧薬

降圧療法は冠動脈疾患と頸動脈病変の両方のリスクを低減する効果が期待される。一般的には140/90 mmHg未満、糖尿病や慢性腎障害の合併例および心筋梗塞後では130/80 mmHg未満の降圧が推奨される。

頸部や頭蓋内の主幹動脈の閉塞や高度狭窄を有する患者では過度な降圧により血行動態性脳虚血を誘発する危険性があり、とくに脳梗塞急性期の降圧は避けるべきである。

冠動脈疾患と頸動脈病変を合併した高血圧患者には降圧薬としてまずARB、アンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme; ACE)阻害薬の使用が推奨される。徐脈や心不全がなければカルシウム拮抗薬も使用される。

ii. 糖尿病薬

糖尿病合併例はハイリスクであり、厳格な血糖管理が頸動脈および冠動脈病変の進展抑制に有効である。インスリン抵抗性改善薬ピオグリタゾンの使用は心血管病を有する2型糖尿病患者の脳卒中予防に推奨される⁸²⁾。2型糖尿病患者ではスタチンによる脂質管理が推奨される。

iii. スタチン

頸動脈病変を伴う冠動脈疾患患者において、スタチンの投与は冠動脈疾患の再発予防効果と脳卒中の一次予防効果があり、動脈硬化の進展予防および退縮効果が期待できることから、積極的使用が推奨される⁸³⁾。到達目標値として冠動脈疾患を有する場合はLDL(low density lipoprotein: 低比重リポ蛋白)コレステロール100 mg/dL未満が推奨される。脳出血のリスクが高まる危険性もあるので、血圧の厳格な管理を同時に行う必要がある。

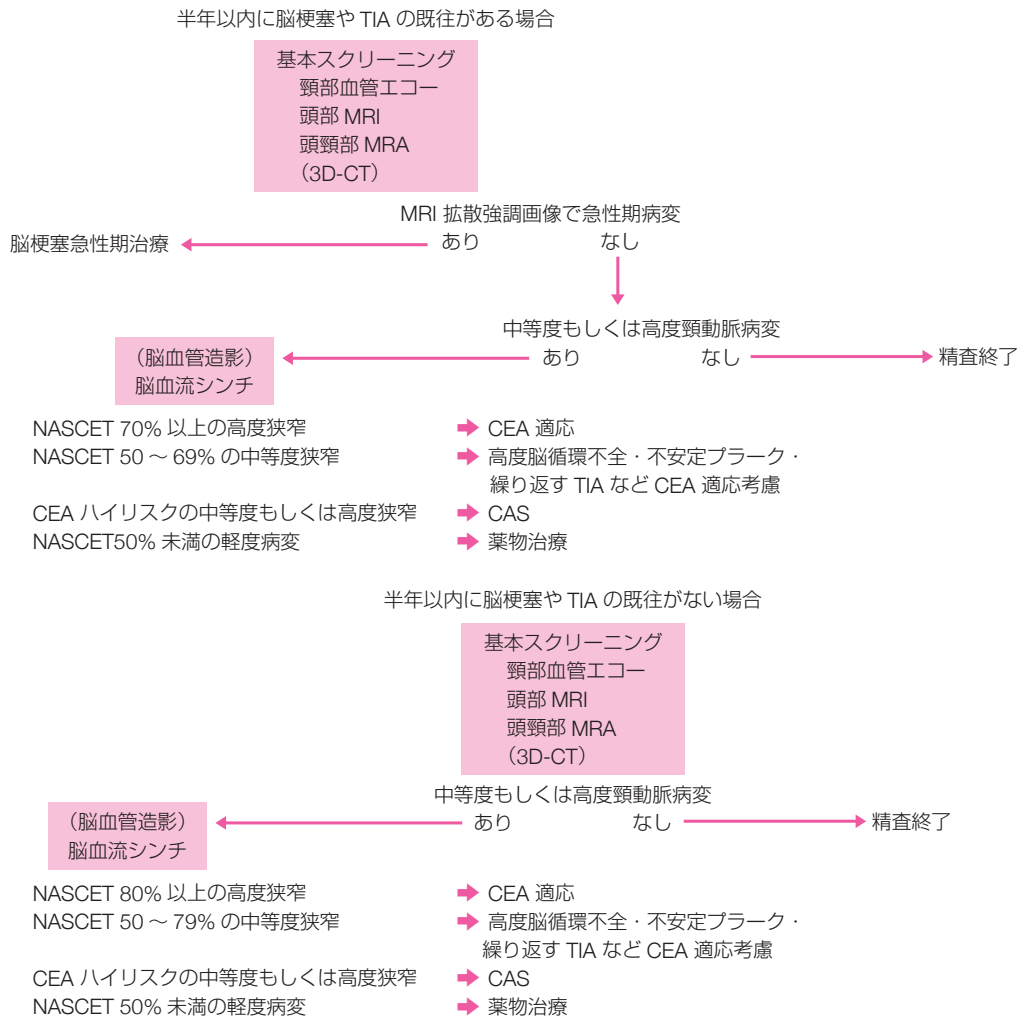


図5 頸動脈病変の診断手順と治療方針

TIA：一過性脳虚血発作，MRI：磁気共鳴像，MRA：核磁気共鳴血管造影，3D-CT：三次元コンピュータ断層造影，NASCET：North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial，CEA：頸動脈内膜剥離術，CAS：頸動脈ステント留置術

iv. 抗血小板薬

高度の頸動脈病変と冠動脈疾患には抗血小板療法が推奨される。全身動脈硬化のハイリスク患者に、どのような抗血小板薬を選択すべきか、あるいは併用療法と単剤療法の優劣については十分なエビデンスがない。

抗血小板薬併用療法は出血のリスクを有意に増加させるというエビデンスがあることから、たとえ高度の頸動脈病変と冠動脈疾患の合併例でも血管イベント予防を目的とした長期の抗血小板薬2剤の併用療法は積極的には推奨できない。

CASでは、いつまで併用療法を継続すべきか、また単剤療法に移行する場合、どの抗血小板薬を残すかについてはエビデンスが十分ではなく、コンセンサスが確立されていない。AHA/米国脳卒中協会（American Stroke Association）ガイドラインでは、薬剤溶出型冠動脈ステント留置術後の



NASCET 狭窄率	$(b-a)/b \times 100\%$
径狭窄率	$(c-a)/c \times 100\%$
面積狭窄率	$e/(e+f) \times 100\%$

頸動脈狭窄の測定はいくつかの方法があるが、血行再建術を考慮する際には North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) という大規模臨床試験で使われた NASCET 法で評価する。

図6 内頸動脈狭窄度の測定方法

脳卒中合併例ではアスピリン+チエノピリジン系抗血小板薬の長期併用で重篤な出血を助長する危険性があるため、個々の症例で併用期間を慎重に検討することを勧めている⁸⁴⁾。抗血小板薬の中断が必要となることが予測される症例では、薬剤溶出型冠動脈ステントの使用は避けるべきである。

v. 抗凝固薬

頸動脈病変に対する抗凝固療法の適応には一定のコンセンサスはなく、冠動脈疾患に動脈解離、抗リン脂質抗体陽性、偽閉塞例などで虚血性脳卒中を繰り返す症例、脳静脈血栓症を伴う例、急性心筋梗塞および脳梗塞併発例などで、一定期間の抗凝固療法（ヘパリン、ワルファリン）が推奨される。

vi. 生活習慣の改善

喫煙、肥満、運動不足、ストレスなどの動脈硬化危険因子のなかで最も重要であるのは喫煙である。禁煙は動脈硬化の進展や脳卒中の発症を減少させる。喫煙者には禁煙教育、ニコチン置換療法、経口禁煙薬が推奨される。

b. 侵襲的治療の必要な頸動脈病変と冠動脈病変合併例の治療方針

i. 頸動脈病変の治療

冠動脈病変のリスクが中等度以下の患者では、CEA が勧められる。CEA のハイリスク例（重症心不全、重症肺疾患、対側頸動脈閉塞、頸部手術または放射線治療の既往、CEA 再狭窄、80 歳以上）においては CAS の有効性が示唆されている（Minds エビデンスレベル II / 推奨グレード B⁷¹⁾）。

その後行われた CEA と CAS を比較する CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial) では、全体としては CEA と CAS の成績に有意差はなかったが、CAS では stroke の合併が多く、CEA では心筋梗塞の合併が多かった⁷³⁾。わが国と欧米の差異はあるものの、冠動脈病変を合併する場合には CAS を選択するのが適切と考えられる。一方、高齢者では、おそらくアクセスルートの動脈硬化性病変のため CAS の合併症が多く、高齢というだけで CAS を選択するには問題がある。

一方、冠動脈病変をはじめとする重症の合併症を有する頸動脈狭窄症においては、症候にかかわらず一般に CEA や CAS の適応は少ない。

ii. 頸動脈病変を合併する患者の冠動脈病変の手術

頸動脈病変合併のない冠動脈バイパス術 (coronary artery bypass grafting; CABG) の周術期合併症の頻度は 1~2% 以下であるが、頸動脈狭窄病変が高度になるほど合併症の頻度が高くなる。両側高度狭窄、または一側閉塞 + 対側病変を有する場合の脳梗塞発症リスクは 20% にのぼる。無症候性頸動脈狭窄でも狭窄度が 75% 以上であれ

ば CABG における脳血管合併症の独立した危険因子である。しかし CABG 周術期の stroke 合併症の多くは塞栓性あるいは術後 AF によるものであり、off-pump CABG (OPCAB) や薬剤溶出型ステント (drug eluting stent; DES) など経皮的冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention; PCI) 技術の進歩により stroke 合併症は減少している。

このような症例に対してどのような順序で手術を行うかについては、明らかなコンセンサスはない。関わる医療スタッフの特別な関心と脳神経外科医、心臓外科医、神経内科医、循環器内科医、放射線科医の注意深い連携が治療成功の鍵である。一般的には症候性の病変を先に治療するのが原則である。これまでは CEA、CABG の両手術が必要な症例においては同時手術の成績が最も良好とされていたが、同時手術は煩雑で時間を要するので、わが国ではあまり行われていない。わが国では CEA 周術期における心筋梗塞の合併が少ないのも理由の一つである。

症候性（6 か月以内に stroke、TIA があったもの）で 80% 以上の頸動脈狭窄を伴うものでは CEA または CAS を先行して、あるいは同時に CABG を行うのは理にかなっている。CABG に先行して CAS を行うことが脳梗塞の予防に有利と考えられるが、CAS では術後抗血小板薬の複数投与 [多くは 2 剤併用抗血小板療法 (dual-antiplatelet therapy; DAPT)] がなされるので、この間の CABG は出血性合併症のリスクが高くなる。

頸動脈狭窄が高度であっても無症候性の場合には CEA や CAS を先行する意義は不明であり、症例ごとの判断となるが、一般に体循環をなるべく保った状態でまず CABG を行うことが多い。

弁置換術の対象例に頸動脈病変の合併率が高いというエビデンスはないが、リスクの高い患者では頸動脈病変を評価することが勧められる。頸動脈病変が存在すれば CABG と同様の対処でよい。

4.

心疾患治療と 脳血管治療の関わり³³⁾

4.1

薬物療法

脳血管疾患を合併した心疾患の薬物治療による管理については、前回のガイドライン作成時に比較して薬物使用の選択肢が増加し、また重要なエビデンスも増加した。とくに経口抗凝固薬は従来のワルファリンに加えて、抗トロンビン薬、抗 Xa 薬などの新規経口抗凝固薬の選択肢が増

加した。

4.1.1

脳血管疾患を合併した急性期冠動脈疾患の治療

疫学の項（6章を参照）にて指摘したように、わが国では動脈硬化性疾患として脳血管疾患の有病率、発症率が欧米諸国に比較して高い⁷⁾。欧米にて施行された新規抗血小板薬開発の大規模臨床試験において、脳卒中合併症例と非合併症例の差異が注目されている。欧米の経験を直接わが国に適用できるエビデンスは明確ではない。急性期虚血性心疾患に代表される心疾患治療時において、わが国ではそれらの症例がすでに脳血管疾患を有している可能性を考慮する必要がある。

a. 抗血小板薬

わが国の急性期虚血性心疾患（不安定狭心症、心筋梗塞）の症例の多くは冠動脈インターベンション治療を受ける。多くの症例がステントを留置される。ステント留置後にはアスピリンに加えて、クロピドグレルに代表されるチエノピリジン系の抗血小板薬が併用される。冠動脈インターベンションを受けステントを留置された症例における抗血小板薬併用療法の有用性は複数の RCT の蓄積により欧米諸国では確立されたエビデンスである（**Minds エビデンスレベル I**）^{85,86)}。しかし、わが国とアジア諸国のエビデンスは十分とはいえない⁸⁷⁾。急性冠症候群に対する新規抗血栓薬の開発試験においても、冠動脈インターベンションを受けた症例ではアスピリンとチエノピリジン系製剤の併用が標準治療と位置づけられているので⁸⁸⁻⁹⁰⁾、抗血小板薬併用療法はわが国でも **推奨グレード A** とすべきと考える。しかし、本ガイドラインは脳血管疾患合併心疾患を対象としている。近年施行された各種抗血小板薬による複数の RCT は、急性期冠動脈疾患のなかで脳血管疾患（脳卒中/TIA）合併例の特殊性を示している⁸⁹⁾。とくに、強力な抗血小板薬併用療法施行時の頭蓋内出血発症率は脳卒中/TIA の既往を有する症例において高いとされた^{89,91)}。たとえば、急性冠症候群を対象として、クロピドグレルよりも心血管死亡、心筋梗塞、脳卒中の発症が減少する用量を選択したプラスグレルの国際協同 RCT では、脳卒中/TIA の既往を有する症例にて頭蓋内出血の発症率がクロピドグレル群よりも多く、わが国以外の国々が参加した TRITON-TIMI（Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction）38 では、プラスグレルの net clinical benefit は脳卒中/TIA の既往を有する症例では少ないとされた⁸⁹⁾。トロンビン受容体 vorapaxar の開発試験においても、冠動脈、脳血管、末梢血管疾患を対象としながら脳血管疾患群では頭蓋内出血イベント数が多いことから、独立モニタリ

ング委員会から中止を勧告された⁹¹⁾。脳血管疾患では抗血小板薬併用療法よりも単剤が推奨されていたが⁹²⁾、脳血管疾患を合併する症例では急性期の虚血性冠動脈疾患であっても、強力な抗血小板薬併用療法には注意が必要である。

これらのエビデンスは脳血管疾患を合併した急性期虚血性心疾患のみを対象とした RCT の結果ではない。急性冠症候群、アテローム血栓症などの広い基準で登録された症例のサブ解析の結果にすぎない。**Minds エビデンスレベルは III** と評価されるべきで、脳血管疾患を合併した急性期虚血性心疾患に対しても、一般的な急性冠症候群としての抗血小板薬併用療法を急性期に一定期間使用する **推奨グレードは C1** 程度である。今後のエビデンスの集積により推奨グレードが変わる可能性があるため、注意すべき領域である。

b. 抗凝固薬

冠動脈インターベンション治療を受けるわが国の急性期虚血性心疾患（不安定狭心症、心筋梗塞）の症例の多くは未分画ヘパリンによる抗凝固療法を受ける。RCT によるエビデンスは明確ではないが、わが国における未分画ヘパリン治療はコンセンサスになっている。脳血管疾患を合併する症例であっても急性期のヘパリン治療を避けることを推奨するエビデンスはない。

急性期を過ぎたのちには多くの症例は経口抗血小板薬のみにより管理されてきた。実際、従来の経口抗凝固薬ワルファリンでは効果発現までに時間がかかることもあり、急性期の虚血性心疾患症例に使用することは現実的ではなかった。最近、複数の経口抗凝固薬が開発された。これらの抗凝固薬について AF の脳卒中予防を対象に検討した大規模 RCT が施行された^{56-58,93)}。臨床現場では、AF を有し、なおかつ脳卒中の既往を有する AF 症例にて経口抗凝固薬ワルファリン治療を受けている症例が少なからず存在する。これらの症例のうち、年間 1% 以上の症例が非致死性の心筋梗塞に罹患することが示されている³⁵⁾。これらの症例に対して AF の脳卒中予防の標準治療である抗凝固療法を中心として対応すべきか、あるいは急性期冠動脈疾患の標準治療である抗血小板薬併用療法を中心に対応すべきか、現時点では従うべき明確なエビデンスはない。きわめて限局的ではあるが、オープンラベルの RCT にて、急性期に局限しない冠動脈インターベンションを受けた AF を合併する症例において抗血小板薬併用療法に抗凝固療法を併用した 3 剤併用療法では、抗血小板薬を単剤として抗凝固療法を併用した 2 剤併用療法よりも重篤な出血イベントが多いことが示された⁹⁴⁾。**Minds エビデンスレベルは II** であるが、症例数が少なく試験がオープンラベルであるため、AF を合併した急性期冠動脈疾患の標準治療を

決定するインパクトはない。

c. スタチン

急性冠症候群に対するスタチン治療の有効性は確立されている。また、脳卒中予防においてもスタチンは有効性を示している。脳血管疾患を合併する冠動脈疾患であってもスタチン治療を躊躇する理由は少ない。サロゲートマーカーを用いた解析ではあるが、急性冠症候群に対してスタチン治療を行うことにより、炎症の進展を介した脳卒中予防効果を期待できることが提案されている⁹⁵⁾。

d. 降圧薬

急性冠症候群に対して、 β 遮断薬、カルシウム拮抗薬、ACE阻害薬/ARBが広く使用されている。入院時の血圧が160 mmHg以上の症例では急性冠症候群における入院期間内に脳卒中を発症するリスクが高いとも報告されている。十分な降圧治療が必須である⁹⁶⁾。急性冠症候群の入院期間内の心血管イベントの発症は136/85 mmHgにて最低となることがRCTのサブ解析として報告されているが⁹⁷⁾、脳血管疾患を合併した症例における至適血圧の推奨に足るエビデンスはない。

4.1.2

虚血性心疾患と脳血管障害の合併例の慢性期治療

a. 抗血小板薬

アスピリンに代表される抗血小板薬は心筋梗塞の再発予防効果に加えて脳卒中予防効果も示されている^{98,99)}。アスピリンの心筋梗塞再発予防効果に比較すれば脳卒中予防効果の程度は明確ではないとしても⁹⁹⁾、脳血管疾患、冠動脈疾患のいずれにおいてもアスピリンに代表される抗血小板薬のエビデンスは重層的である（**Minds エビデンスレベル I**）⁹⁸⁻¹⁰⁰⁾。これらの疾患に対する抗血小板薬の使用は**推奨グレード A**の対象である。脳梗塞も心筋梗塞も臓器灌流血管の動脈硬化性変化を基盤とする血栓性疾患であるとの意味では、病態に共通性がある。この共通性に基づき、これらの疾患をアテローム血栓症として包括的に理解しようとする方向性があった¹¹⁾。実際に、冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患にて外来通院中の安定した症例を登録してデータベースを作成すると、これらの疾患のかかえるリスク因子には共通性があった¹¹⁾。また、冠動脈疾患として登録された症例が将来に脳卒中を発症するリスク、脳血管疾患として登録された症例が将来に心筋梗塞、心血管死亡を惹起するリスクはいずれも相応に高く⁵⁾、これらの疾患をアテローム血栓症として包括的に捉える方向性には一定の意義があることも示された。病態の共通性を重視する立場から脳梗塞、心筋梗塞の発症予防に抗血小板薬を推奨するのは一つの立場である。クロピドグレルでは、冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患においてアスピリン

との比較検証がなされたという経緯もある¹⁰¹⁾。

近年発表されたエビデンスには、アテローム血栓症であっても臓器特異性を考慮すべきであることを示すものもある。わが国で施行されたCSPS II（Cilostazol Stroke Prevention Study II）は、脳卒中再発予防におけるアスピリンに対するシロスタゾールの優越性を示している¹⁰²⁾。アスピリンに対する優越性の視点での**Minds エビデンスレベルは II**であるが、脳卒中予防効果は複数のRCTにて示されているので、シロスタゾールの脳卒中予防効果のわが国における**Minds エビデンスレベルは I**である^{103,104)}。アスピリンに対するシロスタゾールの優越性はおもに頭蓋内出血の少ないことによっている¹⁰²⁾。一方、心筋梗塞再発予防におけるシロスタゾールの有用性は示されていないので、シロスタゾールは脳卒中予防効果がより明確な抗血小板薬と理解される。脳血管疾患を合併した虚血性心疾患を対象とした試験は施行されていないので、これらの症例に対してシロスタゾールをあえて推奨するエビデンスはない。

新規開発されたP2Y₁₂ ADP（adenosine diphosphate：アデノシン二リン酸）受容体阻害薬プラスグレルは、急性冠症候群における心血管死亡/心筋梗塞/脳卒中の発症を標準用量のクロピドグレルよりも低減させることをわが国以外で施行されたRCTにより示したが、脳卒中/TIAの既往を有する症例ではプラスグレルのメリットがないとされた⁸⁹⁾。同様の新規P2Y₁₂阻害薬 ticagrelor の急性冠症候群を対象としたRCTでは、登録された18,624例中1,152例に脳卒中/TIAの既往があった。これらの症例では心筋梗塞、死亡、脳卒中、頭蓋内出血の発症リスクが高いと報告された¹⁰⁵⁾。新規抗血小板薬としてトロンビン受容体阻害薬 vorapaxar は、アテローム血栓症における再発予防試験が施行されたが、心筋梗塞症例において示されたアスピリンに対する優越性は、脳血管疾患ではむしろ逆転し、脳血管疾患における試験の継続は独立データモニタリング委員会の勧告により中止された⁹¹⁾。脳血管疾患の症例では vorapaxar の追加により頭蓋内出血リスクが増加することが問題とされた¹⁰⁶⁾。これらの臨床データは、各種抗血小板薬の有効性と安全性のバランスが、脳血管疾患と冠動脈疾患では異なることを示している。生命予後に直結する冠動脈疾患急性期には冠動脈インターベンション、ステント治療と同時に抗血小板薬併用療法を開始される症例が多い。DESでは抗血小板薬併用療法の継続期間を6か月、12か月と長期に推奨された時代もある。しかし、冠動脈疾患と脳血管疾患を合併した症例では、急性期に冠動脈インターベンション、ステント治療を行った症例であっても、抗血小板薬併用療法の継続期間は可能な限り短くす

るべきであろう。しかし、抗血小板薬併用療法の継続期間を明確に規定するエビデンスはない。

REACH registry のデータベースでは、慢性期の冠動脈疾患症例のうち、脳血管疾患を合併しない症例では71.8%が抗血小板薬単剤による治療を、15.4%が抗血小板薬併用療法を受けていたのに対して、脳血管疾患を合併した症例では63.9%が抗血小板薬単剤治療を、18.6%が抗血小板薬併用療法を受けていた¹⁶⁾。実臨床では脳血管疾患を合併した冠動脈疾患と合併しない冠動脈疾患の抗血小板治療に差異はあったが、その差異は大きなものではなかった。このような実臨床において、脳血管疾患を合併した冠動脈疾患の症例は4年間の観察期間内の総死亡率17.8%、心血管死亡率12.2%、心筋梗塞発症率8.8%と、いずれも脳血管疾患を合併しない冠動脈疾患の11.2%、7.1%、6.0%よりも高かった ($p < 0.01$)。とくに、脳卒中発症率は脳血管疾患を合併した冠動脈疾患症例では13.1%と、脳血管疾患を合併しない症例の4.1%よりも著しく高かった。出血性脳卒中は脳血管疾患を合併した症例では0.6%と、脳血管疾患を合併しない症例の0.3%よりも高かった¹⁶⁾。抗血小板薬併用療法の使用率を下げれば、出血性梗塞の発症を下げられる可能性はあるが、脳血管疾患を合併した冠動脈疾患の標準治療を規定するエビデンスはない。

b. 抗凝固薬

REACH registry のサブ解析では、脳血管疾患を合併した冠動脈疾患4,460例中21%が経口抗凝固薬治療を受けていた。脳血管疾患を合併しない冠動脈疾患21,929例中11.4%が経口抗凝固薬介入を受けていたにすぎないので、脳血管疾患を合併した冠動脈疾患では経口抗凝固薬介入を受けている割合が高いといえる¹⁶⁾。脳血管疾患を合併した冠動脈疾患では8.4%、脳血管疾患を合併しない冠動脈疾患では4.8%が抗凝固薬と抗血小板薬の併用療法を受けていた。RCTによるエビデンスは明確ではないが、脳血管疾患を合併した冠動脈疾患ではワルファリンの時代において経口抗凝固薬の使用頻度が実態として高かった¹⁶⁾。

新規経口抗凝固薬では、アピキサバンとリバーロキサバンにおいて急性冠症候群を対象としたRCTが施行されている^{88,107)}。リバーロキサバンのATLAS ACS 2-TIMI 51 (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis in Myocardial Infarction 51) 試験に登録された15,526例の急性冠症候群のうち、415例に脳卒中の既往があった⁸⁸⁾。同試験では、通常の抗血小板薬併用療法に加えて、少量のリバーロキサバンを加えたほうが、死亡/心筋梗塞/脳卒中の複合エンドポイントが低減することを示した。しかし、415例の脳

卒中の既往のある症例ではリバーロキサバン群においてHRが1.57 (0.75~3.31) 倍となり、統計学的有意差はつかなかったものの、脳卒中の既往を有する症例群では、通常の抗血小板療法に抗凝固療法を追加することがむしろ逆効果であることが示唆された⁸⁸⁾。1つのRCTのサブ解析であるため、エビデンスレベルは低い (Minds エビデンスレベルⅢ)。脳血管疾患を合併した冠動脈疾患治療における新規経口抗凝固薬の意義の検証は、今後の課題である。

c. 降圧薬

冠動脈疾患と脳血管疾患の合併例を対象とし、特別な降圧薬の有効性、安全性を科学的に立証したエビデンスはない。適切な降圧療法により冠動脈イベント、脳血管イベント両者の低減効果が期待できると考えられる。冠動脈疾患の症例では適切な降圧により脳卒中リスクを低減できることが示されている¹⁰⁸⁾。このように脳卒中リスクの低減における降圧の重要性が示されているにもかかわらず、冠動脈疾患、末梢血管疾患、脳血管疾患の症例を世界44か国から登録したREACH registryの研究結果は、冠動脈疾患症例に比較して脳血管疾患、末梢血管疾患症例における血圧コントロールが悪いことを示唆している¹⁰⁹⁾。冠動脈疾患では3剤以上の降圧薬を併用している症例が多いことがその原因の一つにあげられる¹⁰⁹⁾。

脳血管疾患の合併の有無にかかわらず、高血圧を合併した冠動脈疾患の症例では95%程度の症例がなんらかの降圧薬を服用していた¹⁶⁾。β遮断薬は脳血管疾患を合併しない症例においてより多く使用され、ACE阻害薬、利尿薬、カルシウム拮抗薬は脳血管疾患を合併した症例においてより多く使用されていた。ARBの使用率は脳血管疾患の合併の有無にかかわらず20%程度であった¹⁶⁾。脳血管疾患を合併した冠動脈疾患ではβ遮断薬以外の降圧薬が使用されている傾向にあるのが現状であるが、この病態に特別な薬剤を推奨するに足るだけのエビデンスは存在しない。

d. スタチン

スタチンは冠動脈疾患、脳血管疾患のいずれにおいても心血管イベント発症予防効果が証明されている。実際、脳血管疾患を合併した冠動脈疾患におけるスタチンの使用率67.5%は、脳血管疾患を合併しない冠動脈疾患における77.2%よりも低かったのが医療実態ではあるが¹⁶⁾、脳血管疾患を合併した冠動脈疾患においてスタチンを推奨しない理由はない。しかし、脳血管疾患を合併した冠動脈疾患を対象としたRCTのエビデンスはない。

4.1.3

心房細動患者の脳塞栓症予防

a. 抗凝固療法

脳血管疾患を合併したNVAF症例にワルファリンを使

用すると、脳卒中リスクをプラセボに比較して60%低減できるとのエビデンスがある¹¹⁰⁾。ワルファリンの有用性はプラセボ、アスピリンなどと多くの比較がなされ、**Minds エビデンスレベルはⅠ**に相当する。各国、各地域の診療ガイドラインではPT-INR 2前後のワルファリン治療を、脳卒中リスクを有するAF症例に対して推奨している。新規経口抗凝固薬の開発においても、多くの薬剤開発がワルファリンを対照として施行されているので、AFの脳卒中予防における標準治療はワルファリンと理解されている。しかし、抗凝固薬ワルファリン使用時には出血性合併症が増加する。脳卒中リスクを1つ以上有するNVAF症例においてPT-INR 2~3を標的としたワルファリン治療により年間3.3%に重篤な出血性合併症、1.8%に生命に危険をおよぼす出血合併症、0.7%に頭蓋内出血が起こることが示された⁵⁶⁾。各国、各地域の診療ガイドラインの推奨にかかわらず、AFを合併した脳血管疾患症例のうち、経口抗凝固薬による治療を受けていた症例は60%に満たない³⁵⁾。この治療実態下において、外来通院中の安定した症例であってもAFを合併していた脳血管疾患症例の1年間の観察期間内の死亡率4.9%、心血管死亡率3.54%は、AFを合併しない脳血管疾患症例の死亡率2.94%、心血管死亡率1.88%の約2倍に達する³⁵⁾。心筋梗塞の発症率は1.14%、0.93%であり両者に差異を認めないものの、非致死性脳卒中の発症率もAF合併症例の4.89%はAF非合併症例の3.50%よりも高かった。しかし、輸血が必要、かつ入院が必要な重篤な出血イベントの発症率はAFを合併した脳血管疾患症例では1.91%と、AFを合併しない脳血管疾患症例の0.82%の2倍であった³⁵⁾。RCTからのエビデンスに基づいた推奨が実臨床に反映されない一因は、抗凝固薬使用による出血イベントリスクの増加によると推定される。

AF症例の脳卒中発症率は合併するリスク因子により強く影響を受ける。リスク因子が重畳し、将来の脳卒中発症リスクの高い症例には、出血リスクに配慮して介入すべきと考えられるが、血栓イベントリスク因子合併症例では出血リスクも高いため、出血リスクと抗血栓効果の案分により適応を決定せざるをえない。CHADS₂ score、CHA₂DS₂-VASc scoreと脳卒中発症率には明確な相関があるが、これらの各リスクスコア内にて抗凝固介入の有効性と安全性を詳細に示したエビデンスはない。

わが国では70歳以上の高齢者ではPT-INR 1.6~2.6と低い値が推奨されている。この推奨の直接の根拠は比較的症例数の少ない日本人のRCTの結果である¹¹¹⁾。RCTの**Minds エビデンスレベルはⅡ**である。最近のわが国の実態調査研究では年齢にかかわらずPT-INR 1.6~1.9にコントロールされている症例が多いことを示しており³⁶⁾、わ

が国の前向き観察研究にてPT-INRの値が2.3を超えると重篤な出血イベントリスクが増えるとの研究結果も公開されているので³⁷⁾、現時点にて、わが国の脳卒中リスクを有するAF症例に対してPT-INR 1.6~2.6を標的としたワルファリン治療を推奨することは可能である(**推奨グレードB**)。しかし、わが国におけるNVAF症例の脳卒中予防における至適PT-INRの決定には、さらに議論が必要である。

ワルファリン以外の経口抗凝固薬としてダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンがAF症例の脳卒中予防の適応にて使用可能である。これらはいずれも1つ以上のRCTにて、標準治療と定めたワルファリン(国際共同試験ではPT-INR 2~3)と同等、ないしワルファリンに優越する有用性を示した^{56-58,93,112)}。その意味で、これらの新規経口抗凝固薬の**Minds エビデンスレベルはⅡ**となる。しかし、各試験ともに臨床応用上の限界を有しており、エビデンスレベルが高くても、そのまま日本人症例に対して単純に推奨できるとは限らない。

ダビガトランはトロンビンの、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンはXaの選択的阻害薬である。これらの新規経口抗凝固薬とワルファリンの差異を**表7**にまとめた。これらの薬剤はワルファリンを対照としたRCTにより有効性と安全性の検証が行われた⁵⁶⁻⁵⁸⁾。ダビガトランは脳卒中リスクを1つ以上有するNVAF症例を対象として、ワルファリンとダビガトランの比較はオープンラベルにてRCT(RE-LY: Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)が施行された⁵⁶⁾。有効性エンドポイントは脳卒中と全身塞栓症であるが、脳卒中は画像診断ではなく、「24時間以上持続する神経学的巣症状」とソフトエンドポイントであるため、プラセボ効果を否定できない。ダビガトランの低用量と高用量の比較は二重盲検にて試験が施行された。わが国の臨床医はNVAF症例に対して新規経口抗凝固薬の“心原性脳血栓塞栓症”予防効果を期待するが、同試験のエンドポイントは脳出血も含む脳卒中であった⁵⁶⁾。事前に規定されたエビデンスレベルの設定を満たしているとはいってもオープンラベルの試験であり、エンドポイントが脳出血を含む脳卒中であることから、同試験にはワルファリンから新規経口抗凝固薬へ標準治療を転換するだけのインパクトはない。また、同試験には日本人症例が326例登録され、日本人症例のサブ解析の結果も発表されているが¹¹³⁾、症例数が少ないので統計解析はなされていない。また、ダビガトランとの対照とされたワルファリン治療は、日本人の70歳以上の症例においてのみPT-INR 2.0~2.6を標準治療と設定しており、国際共同試験内で施行されていながら、完全に均一な試

表7 ワルファリンの利点と欠点

＜利点＞
● 深部静脈血栓症、心房細動の脳卒中予防に局限せず、人工弁の血栓予防、心筋梗塞再発予防など、広範な疾患に対する膨大な臨床エビデンスがある。 ● 多くの症例に対してモニター下にて安定して安全に使用できる。 ● PT-INR を用いてリスクに応じて個別的な介入が可能である。 ● 受診回数が多いので良好な医師患者関係が築け、また PT-INR 値による患者の安心度も高い。 ● 医師の経験の蓄積がある。 ● 薬剤コストが著しく低い。
＜欠点＞
● 少数だが PT-INR コントロールの困難な症例あり。 ● 安全性を維持するため、定期的な PT-INR の計測のための受診が必要である。 ● 多くの薬剤との相互作用により、予期せぬ薬効の変動が起こりうる。 ● 納豆を食べられないなど、一部の食品についての注意が必要である。 ● 安全性を維持しつつ有効性を得られる範囲が比較的狭い。 ● 重篤な出血イベントリスクが増加する。

PT-INR：プロトロンビン時間 国際標準比

験が行われたわけではない。日本人症例に推奨するに足る臨床的エビデンスとしては強いとはいえない。現時点では **推奨グレード B** の推奨が可能であるが、今後の日本人症例のエビデンスと経験の蓄積が必要である。

アピキサバンでも、脳卒中リスクを1つ以上有する NVAf 症例を対象とした脳卒中、全身塞栓症発症予防効果を検証する国際共同試験が施行された。PT-INR 2～3 を標的としたワルファリン治療を対照にした、無作為二重盲検下 RCT (ARISTOTLE: Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) である。ワルファリン群とアピキサバン群の割り付けは二重盲検下に施行されたため、RE-LY 試験より ARISTOTLE 試験の仮説検証における科学的価値は高い。アピキサバン群ではワルファリン群に比較して脳卒中、重篤な出血ともに少ないと報告された⁵⁸⁾。しかし、エンドポイントが脳卒中であり、臨床家が期待する心原性脳血栓症ではないことは RE-LY 試験と同様である。日本人の登録は 336 例で、日本人のサブ解析結果は学会発表されているが、統計学的意味はもたない (<http://www.clinicaltrialresults.org>)。標準治療と設定されたワルファリン治療が ARISTOTLE 試験とわが国の治療実態では異なる。さらに、二重盲検二重ダミー試験として施行された同試験では、ワルファリン群では 2 mg のワルファリン錠またはプラセボを用いて PT-INR の調節が行われた。0.5 mg の錠剤を用いて緻密に PT-INR の調節を行う日本のワルファリン治療の実態と臨床試験の差異がある。ARISTOTLE 試験の

Minds エビデンスレベルは II であるが、日本人症例に対する **推奨グレード** は B であり、今後の経験の蓄積により変化する可能性がある。

リバーロキサバンは脳卒中リスクを2つ以上もつ NVAf 症例を対象とし、かつわが国を含まない国際共同試験が施行された⁵⁷⁾。リバーロキサバン群にて PT-INR 2～3 のワルファリン治療に比較して非劣性が証明された。エンドポイントは脳卒中である。リバーロキサバンにおいては、一般的に体格の小さな日本人に配慮して、わが国では 1,200 例規模にて、以下の2点において国際共同試験とは異なるわが国独自の試験 J-ROCKET AF (Japanese Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) が施行された¹¹⁴⁾。すなわち、わが国を含まない国際共同試験では PT-INR 2～3 のワルファリン治療が標準治療に設定されたが、J-ROCKET AF 試験では 70 歳以上の症例において PT-INR 1.6～2.6 が標準治療とされた。さらに、国際共同試験では標準投与量をリバーロキサバン 20 mg/日としたが、J-ROCKET AF 試験では 15 mg/日が標準投与量とされた。J-ROCKET AF 試験では有効性のエンドポイントを検証する症例数の登録ができなかったため、安全性のエンドポイントにおいてワルファリンとリバーロキサバンの非劣性が検証された。J-ROCKET AF 試験は現在のわが国におけるワルファリン治療との安全性の比較との観点では、Minds エビデンスレベルは II である。現時点では **推奨グレード B** であるが、日本人に対して減量用量を設定した意味で日本人症例と国際標準の差異に関する懸念は他の新規経口抗凝固薬よりも少ない。

選択的抗トロンビン、抗 Xa などの新規経口抗凝固薬の RCT は、それぞれ異なる条件において NVAf 症例における脳卒中、全身塞栓症予防におけるワルファリンに対する優越性、非劣性を国際共同試験において示した^{56-58,93)}。しかし、CT、MRI などの画像診断が普及して脳梗塞、脳出血の鑑別が容易に行えるわが国の実臨床への応用を考える場合には、国際共同試験の結果を直接応用することは難しい。行われた試験と患者背景、医療水準が類似の地域においては **推奨グレード A** の推奨も可能な大規模 RCT によるエビデンスが示されたが、わが国は医療体制、患者背景が試験対象と同一といえないので、本ガイドラインでは **推奨グレード B** とした。今後のわが国における臨床データの蓄積を待ちたい。

b. 抗血小板療法

脳血管疾患の既往を有する症例であっても実臨床においてアスピリン単剤、アスピリン/ワルファリン併用療法

が行われていることは事実として認識されている^{18,35,36)}。わが国で施行された小規模の RCT では NVAF 症例にアスピリンを使用しても脳梗塞リスクを低減できず、出血イベントリスクを増やすことも懸念された¹¹⁵⁾。NVAF 症例の標準治療としてアスピリンが推奨されることはない。

アスピリン、クロピドグレルの併用療法によっても、NVAF における脳卒中イベント発症予防効果はワルファリンに劣るとされている¹¹⁶⁾。脳血管疾患の既往を有する AF 症例には抗血小板薬併用療法も推奨できない。

経口抗凝固薬は出血イベントリスクが抗血小板薬よりも高い。NVAF に対しては経口抗凝固薬が推奨されているが、それでも実臨床においては相当数がアスピリン治療を受けている。アスピリン治療を受けている症例ではアスピリンにクロピドグレルを追加すると心血管イベント発症率は減少するが、出血イベントリスクが増加することが示されている¹¹⁶⁾。また、新規経口抗凝固薬アピキサバンは、なんらかの理由でワルファリンを使用できずアスピリンを使用している症例に対するアピキサバンとの RCT を行い、アピキサバン使用群にて出血イベントリスク、血栓イベントリスクともに低いことを示した⁹³⁾。標準治療として推奨するものではないが、臨床的エビデンスがあることは認識されるべきである。

c. 抗凝固療法と抗血小板療法の併用

実際問題として脳血管疾患を合併した AF にて冠動脈疾患を合併している症例は、高齢者を中心に多数存在する。脳血管疾患を合併した AF に対して脳卒中再発予防のため抗凝固薬が使用され、また、急性期の冠動脈疾患に対して抗血小板薬を 2 剤程度併用されている症例も存在する。21,785 例の急性冠症候群を登録した GRACE registry (Global Registry of Acute Coronary Events) では、1,700 例 (7.9%) に以前からの AF があり、1,221 例 (6.2%) は観察期間内に AF を発症した¹¹⁷⁾。以前から AF のあった症例のワルファリン服用率は 27.3%、新規に AF を発症した症例の 2.7% が入院時に経口抗凝固薬を服用していた。入院中のワルファリン使用率は以前から AF のあった症例では 27.3% から 30.3% に、新規に AF を発症した症例では 2.7% から 17.4% に増加した。逆にいえば、急性冠症候群症例では、AF を以前から合併していた場合でも、新規に発症した場合でも、ワルファリンの使用率は低い。AF 合併例における入院期間内のイベント発症率が AF 非合併例よりも多かった。とくに、新規に発症した AF は入院期間内の予後の独立した危険因子であることが示された。経口抗凝固薬の使用率が低いことと関連しているためか、新規に AF を発症した症例の急性冠症候群による入院中の脳卒中発症率は 2.7% で、AF を合併しない症例の脳卒中発

症率 1.0% よりも、以前から AF を合併していた症例の脳卒中発症率 1.6% よりも高かった¹¹⁷⁾。AF を合併した急性冠症候群の短期予後は悪いことが示されているが、抗血栓薬を多数用いることにより予後を改善できるとのエビデンスはない。観察研究にて抗血小板薬併用療法、抗血小板療法と抗凝固療法の併用は出血イベントリスクを増加させることが示されているので³⁸⁾、抗血小板薬と抗凝固薬の併用により出血リスクが増加することは事実であろう。心筋梗塞再発率と脳梗塞再発率を比較すると、後者のリスクが高いのが現在のわが国、世界の現状である^{5,19)}。AF を合併した脳血管疾患の症例では実臨床下でも心血管死亡率、脳卒中再発率が AF 非合併症例より高い³⁵⁾。心筋梗塞の再発予防を目指して抗血小板薬併用療法を行うよりも、脳卒中の発症予防を目指して抗凝固薬を選択するほうが妥当と考えられる。また質が十分高いとはいえないが、急性冠症候群を 25~30% 程度含み、AF を 70% 程度含むコホートにおいて、冠動脈インターベンション施行後、抗血小板薬併用療法と抗凝固療法を併用するよりも、抗血小板療法単剤と抗凝固薬を使用したほうが出血イベントリスクは低いとのエビデンスも示された⁹⁴⁾。抗凝固療法を至適とする AF のような病態と抗血小板薬を至適とする急性冠症候群などの病態が合併した場合に、標準治療として推奨するに足るエビデンスを示した治療法はない。

4.2

心疾患の非薬物療法に伴う脳血管障害の病態と治療の留意点

4.2.1

心大血管手術の周術期脳卒中の頻度と危険因子

欧米での周術期脳卒中の頻度は CABG で 1.4~3.8%、大動脈置換術では 8.7% 程度とされているが、弁置換術での合併頻度が非常に高く 4.8~8.8% となっている¹¹⁸⁾。わが国での周術期脳卒中の発症率は、1996 年 7 月~1997 年 12 月までにわたって行われた国立循環器病センターによる循環器病委託研究の調査結果では、CABG で 1.2%、大動脈弓部置換術で 6.3%、弁置換術では 1.3% と欧米に比較して頻度が低かった。

周術期脳卒中は大半が脳梗塞であるが、術中に生じたと考えられるものが 45% で、術後麻酔覚醒後に生じたものが 50% 程度とされている。脳卒中が生じた時期により機序が大きく異なり、対策も異なってくる。最近のコンセンサスでは、術中に生じる脳梗塞は大半が大動脈粥腫などからの塞栓で、灌流圧の低下のみによるものは少ないと考えられている¹¹⁸⁾。術後、一度麻酔から覚醒した後に生じる脳梗塞は AF が最も大きな原因であるが、最近では後述するへ

パリン起因性血小板減少症（heparin-induced thrombocytopenia; HIT）によるものも注目されている。

術前に評価できる危険因子として表8に示したものがあげられている¹¹⁹⁾。術前に危険率を予測するためのスコアも提案されている（表9）¹²⁰⁾。年齢に関して、2012年にMerieらがCABG術後の脳卒中を解析し、70歳以上では加齢によるリスク上昇が明らかでなくなると報告している¹²¹⁾。

4.2.2

心大血管手術周術期脳血管障害の予防対策

術中に発症する脳卒中の予防対策としては、動脈硬化の強い症例では大動脈粥腫からの塞栓が最も大きな問題となるので、できるだけ大動脈に触れないno touch technique、大動脈粥腫を術中エコーで確認しながら送血管や脱血管を挿入したり、クランプをかけるなどの注意が必要である。術後脳障害が生じるリスクの高い症例にはOPCABが効果的であると考えられていたが、これまでの多くのRCTでは脳卒中発症率にほとんど差が認められていないため、2011年のACCF（American College of Cardiology Foundation）/AHAのCABGガイドラインではとくに脳卒中の予防対策として推奨されていない^{121a)}。

術後、一度麻酔から覚醒した後に生じる脳梗塞の最大の原因はAFである。心大血管手術の後30～50%に一過性AFが生じると報告されており、抗不整脈薬の投与などによるAFの予防、術後の心電図モニタリング、AFが起こった場合の抗凝固療法が対策としてあげられる¹²⁰⁾。

表8 周術期脳血管障害の危険因子

＜術前の危険因子＞	
- 高齢者（70歳以上） - 女性 - 高血圧、糖尿病、腎機能障害（クレアチニン＞2 mg/dL）、喫煙、慢性閉塞性肺疾患、末梢血管疾患、心疾患（冠動脈疾患、不整脈、心不全）、収縮障害（ejection fraction < 40%） - 脳卒中、TIAの既往 - 頸動脈狭窄（とくに症候性） - 上行大動脈の粥状硬化 - 抗血栓薬の中断	
＜術中の危険因子＞	
- 手術の種類や手技 - 麻酔の種類 - 手術時間、心肺バイパスや大動脈クランプの時間 - 大動脈粥腫病変の操作法 - 不整脈、低血糖、低血圧、高血圧	
＜術後の危険因子＞	
- 心不全、低心機能、心筋梗塞、不整脈（心房細動） - 脱水、失血 - 高血糖	

TIA：一過性脳虚血発作

（Charlesworth D, et al. 2003¹¹⁹⁾ より改変）

4.2.3

ヘパリン起因性血小板減少症

近年、HITの認知が進んでいる。ヘパリン投与を契機として、免疫学的機序により、抗血小板第4因子（platelet factor 4; PF4）—ヘパリン複合体抗体（抗PF4/ヘパリン抗体）が産生され、その一部に強い血小板、単球などに対する活性化能を保持する抗体（HIT抗体）が存在し、最終的にトロンビンの過剰産生をきたし、発症する¹²²⁾。よって、血小板減少症であるものの出血傾向はまれで、HIT症例に対し適切な診断、治療が実施されない場合、発症患者の約半数に血栓塞栓症を合併し、血栓症による死亡率は5%程度に及ぶこととなる¹²³⁾。

わが国におけるHITの発症頻度は、脳梗塞患者において、後ろ向き観察研究¹²⁴⁾、前向き観察研究¹²⁵⁾を実施した結果、また、心臓大血管外科手術症例で前向きに検討した結果¹²⁶⁾などから推定すると、ヘパリン治療を受けた患者の0.1～1%程度であると推定され、海外の発症割合と比較して、同程度もしくは若干低い発症頻度であると考えられる。

HITは通常、ヘパリン投与開始後5～10日で発症する。

表9 CABG施行例の周術期脳卒中リスク予測モデル

危険因子	重み付け
年齢	
60～69歳	1.5
70～79歳	2.5
80歳以上	3.0
緊急手術	
準緊急	1.5
緊急	3.5
女性	1.5
Ejection fraction 40% 以下	1.5
血管疾患*	1.5
糖尿病	1.5
クレアチニン 2 mg/dL 以上または透析	2.0
総点数	脳卒中リスク (%)
0～1	0.4
2	0.6
3	0.9
4	1.3
5	1.4
6	2.0
7	2.7
8	3.4
9	4.2
10	5.9
11	7.6
12	> 10.0

*：血管疾患は脳梗塞、TIA（一過性脳虚血発作）、血管手術施行例、頸動脈狭窄、下肢切断を含む。

CABG：冠動脈バイパス手術

（Eagle K, et al. 1999¹²⁰⁾ より改変）

一方、直近のヘパリン投与（30 日以内が多数）によって、HIT 抗体を保持する患者にヘパリンを再投与した場合、24 時間以内に発症することもある。また、ヘパリン中止後、しばらくしてから（約 3 週間後までに）発症することもある。ヘパリン使用例では、血小板数の変動に注意が必要である。臨床診断には 4T's スコアリングシステムが汎用されている（表 10）¹²⁷⁾。わが国でよく用いられている血清学的診断法は、免疫学的測定により抗 PF4/ヘパリン抗体を測定する方法である。2012 年に一部保険承認され、検査会社にて測定が実施されているが、感度は高いものの、特異度が低く、偽陽性が多いことに注意が必要である。臨床的診断と合わせて慎重に最終診断する必要がある。より特異度の高い血清学的診断法である機能的測定法は、その実施の困難さから一部の施設でのみ実施可能であり、診断を困難なものとしている。診断に苦慮する場合には、機能的測定法が実施可能な施設に相談することを考慮することも重要である。

治療に関しては HIT の可能性が高ければ、まずすべてのヘパリン投与を中止することが最も大事である。その後、表 11 の HIT 治療ガイドライン¹²⁸⁾に沿って治療することが望ましいが、わが国ではアルガトロバンが唯一 HIT 治療薬として薬事承認されている。また HIT 抗体は通常の抗原抗体反応と異なり、平均で 50～85 日程度（検査方法より異なる）で陰性化するとされている。抗体が陰性化した後はヘパリンを再使用しても HIT が再発する頻度は低いとの報告が増加している。したがって、HIT 発症患者で、やむをえずヘパリンの使用が必要な患者（たとえば、人工心肺使用など）では、HIT 抗体が陰性化するまで待機し、必要最低限のヘパリンを一時的に使用することが推奨されている¹²⁸⁾。

HIT の予防には不必要なヘパリンの投与を避けることが重要である。たとえば CABG 術後にバイパス血管の開存を確認するためカテーテル検査がしばしば行われているが、multidetector CT (MDCT) で代用できるならヘパリンにさらされることもない。また末梢ルートを一時的にロックする場合にヘパリン生食をフラッシュすることが多いが、ただの生理的食塩水でも閉塞率に差はないとされている。

4.2.4

心大血管手術後の高次脳機能障害

CABG 術後の高次脳機能障害は直後には約 40% に認められると報告されている¹²⁹⁾。半年～1 年後に大半は術前のレベルに回復するとされていたが、5 年間の長期フォローのデータで再び高次脳機能が低下する症例が多いとの報告もあり、術後の障害として注目を集めている¹³⁰⁾。術中に

表 10 4T's スコアリングシステム

1. Thrombocytopenia (血小板減少症)
2 点：血小板数が 50% を超える低下ならびに血小板最低値が 2 万/μL 以上。
1 点：血小板数 30～50% の減少もしくは血小板最低値が 1～2 万/μL 未満。
0 点：血小板数 30% 未満の減少もしくは血小板最低値が 1 万/μL 未満。
2. Timing of platelet count fall (血小板減少の発症時期：ヘパリン投与開始日を 0 日とする)
2 点：投与後 5～10 日の明確な発症。もしくは過去 30 日以内のヘパリン投与歴がある場合の 1 日以内の発症。
1 点：投与後 5～10 日の不明確な発症（たとえば血小板数測定がなされていないための不明確さ）。10 日以降の血小板減少。過去 31～100 日以内のヘパリン投与歴がある場合の 1 日以内の発症。
0 点：今回のヘパリン投与による 4 日以内の血小板減少。
3. Thrombosis or other sequelae (血栓症や続発症)
2 点：確認された新たな血栓症の発症。ヘパリン投与部位の皮膚の壊死。ヘパリン大量投与時の急性全身反応。
1 点：血栓症の進行や再発。ヘパリン投与部位の皮膚の発赤。血栓症の疑い（まだ証明されていない）。
0 点：なし。
4. Other cause for thrombocytopenia not evident (他の血小板減少の原因)
2 点：明らかに血小板減少の原因が他に存在しない。
1 点：他に疑わしい血小板減少の原因がある。
0 点：他に明確な血小板減少の原因がある。

4 つのカテゴリーにそれぞれ 0, 1, 2 の点数をつけて、その合計で判断（最大 8 点）。

HIT（ヘパリン起因性血小板減少症）である確率 6～8 点：高い、4～5 点：中程度、0～3 点：低い
(Lo GK, et al. 2006¹²⁷⁾ より)

用いる人工心肺が原因の一つとされ、off-pump 手術との RCT が行われたが、有意差は認められなかった¹³¹⁾。

CABG 以外の心大血管手術の影響についてはまだほとんど報告がない。しかし人工心肺や脳分離体外循環など脳障害をきたしうるリスク因子はあるので、CABG と同様に高次脳機能障害が生じている可能性が高い。

4.2.5

脳血管障害急性期の心大血管手術

一般に、脳血管障害急性期症例の心大血管手術は、少なくとも 1 か月以上経過した後に行うことが望ましいとされている。これは術中にヘパリンを用いるため、出血性梗塞の危険性があることと、脳梗塞急性期には脳循環自動調節機能が障害されているためである。しかしラクナ梗塞など小さな病巣の脳梗塞では、出血性梗塞を生じる危険率はそう高くないと考えられる。

最も手術時期が問題になるのは、感染性心内膜炎による脳塞栓症の場合である。日本の後ろ向き研究では 1 か月以上抗菌薬による治療を行った群のほうが予後がよいとされているが¹³²⁾、その間に再発する危険性も高い。しかし

表 11 HIT 治療ガイドライン

1. HIT が強く疑われる（または確認された）患者では、血栓症合併の有無にかかわらず、すべてのヘパリン投与を中止するとともに、ヘパリンの代替となる抗凝固薬、たとえば、アルガトロバン、ダナパロイド、もしくはフォンダパリヌクスで治療する*。
2. HIT が強く疑われるか確認された患者では、血小板数が明らかに（通常 $15 \times 10^9/L$ 以上まで）回復するまではワルファリンを投与しない。また、ワルファリンはヘパリンの代替となる抗凝固薬と併用（最低 5 日間）し、低維持用量から投与を開始する。
3. HIT 診断時にワルファリンを投与している患者には、ビタミン K を投与し、中和を行う。
4. HIT が強く疑われる患者には、血栓症の合併の有無にかかわらず、低分子ヘパリンを投与しない。
5. HIT が強く疑われるまたは確認された患者で明らかな出血がある場合を除き、予防的な血小板輸注を行わないほうがよい。
6. HIT の既往を有するが HIT 抗体陰性の患者に心臓血管手術を施行する場合には、未分画ヘパリンを用いて、人工心肺の抗凝固を行う。
免疫学的測定法が陽性であっても、機能的測定法（washed platelet activation assay）が陰性であれば同様。
（注：術前や術後に抗凝固療法が必要な場合にはヘパリン以外の抗凝固薬を投与する）
7. 急性 HIT 患者または HIT の既往を有する患者に対して心臓カテーテル検査または経皮的冠動脈形成術（PCI）を施行する際には、アルガトロバン（もしくはダナパロイド）を用いる*。

*：わが国で HIT（ヘパリン起因性血小板減少症）予防薬、治療薬として薬事承認されているのは、現時点でアルガトロバンのみである。

（Linkins LA, et al. 2012¹²⁸）より）

欧米の後ろ向きなデータではあるが、むしろ早期に手術をしたほうが予後がよかったという報告もある¹³³。梗塞巣の大きさや全身状態にもよるが、脳梗塞後 72 時間以内の早期に手術を行うという選択肢も考慮してもよいと思われる。

4.2.6

PCI に伴う脳血管障害

PCI 例では大動脈粥腫が合併していることも多いため、カテーテル操作による脳塞栓症の危険性がある。脳梗塞の発症率は 0.3% 程度と低値であるが、診断用カテーテル検査で無症候性脳梗塞が高頻度に生じているという報告もあり、無症候性のものは PCI 中にも高頻度に生じている可能性がある¹³⁴。また心大血管手術より頻度は低いが、ヘパリンを用いるため HIT が生じる可能性がある。

4.2.7

大動脈原性脳梗塞

経食道心エコーの普及に伴い、上行大動脈から弓部大動脈に存在する粥腫が脳梗塞の塞栓源として重要であることがわかってきた。これまでの研究で、4 mm 以上の粥腫、潰瘍のあるもの、可動性プラークが脳梗塞発症と関連性が

高いことがわかっている¹³⁵。検査法としては経食道心エコー検査が最も感度が高いが、食道との位置関係で死角があるので注意が必要である。らせん CT でも大動脈粥腫を検出できるが、解像度が劣り、可動性の評価はできない。

大動脈粥腫の危険因子は高血圧、糖尿病、高脂血症などの粥状硬化の一般的な危険因子であるが、冠動脈病変との合併例が多いので、冠動脈疾患に対して手術や血管内治療を行う場合にはとくに注意を要する。

大動脈原性脳梗塞に対しては、抗血小板薬や抗凝固薬が使われているが、その有効性についてまだ明らかなエビデンスはない。他の脳卒中病型より再発率が高いという報告も多く、治療法の確立が急務である。現在、アスピリン、クロピドグレルの併用療法と抗凝固療法の再発予防効果を比較する研究（ARCH: Aortic Arch Related Cerebral Hazard Trial）が進行中である。また内科的治療抵抗例に対して大動脈置換術やステント留置術を施行したという報告¹³⁶もあるが少数例であり、適応は限られる。

4.3

生活管理の留意点

4.3.1

禁煙の重要性

冠動脈疾患、脳血管疾患などの動脈硬化性疾患の発症には喫煙が強く寄与することは Framingham 研究から明確に示されている^{9,137,138}。喫煙の効果は長く継続するが、禁煙すると死亡率低減効果があることが多数のコホート研究のメタ解析により示されている¹³⁹。残念ながら、REACH registry の調査では冠動脈疾患として登録された症例の 13%、脳血管疾患として登録された症例の 14.3% は、疾病として登録された時点においても継続的な喫煙者であった¹¹。脳血管疾患の有無にかかわらず冠動脈疾患症例の 13% 程度が継続喫煙者であった¹⁶。AF を合併した症例と合併しない症例を比較すると、冠動脈疾患では 9.4%、13.5%、脳血管疾患では 9.5%、15.1% と AF 合併症例において継続喫煙率が低い。日本人の心筋梗塞、脳卒中、AF 症例を登録した J-TRACE registry においても症例登録時の喫煙率は 33.3%、19.7%、16.1% と、心筋梗塞後の症例において高いことが示されている¹⁸。

REACH registry では、喫煙の継続は 4 年間の観察期間内における心血管死亡、心筋梗塞、脳卒中の発症率を 1.30（1.20～1.41）倍増加させる独立した危険因子であることが示された¹⁵。急性発症する脳血管疾患、冠動脈疾患では、突然の疾患の発症によって半ば強制的な禁煙状態となり、喫煙者にとって最大の動機付けとなる。急性期の強い禁煙指導のみならず、亜急性期および慢性期に至るまでの確な

禁煙指導を継続することによって、生涯の禁煙につなげる必要がある。

4.3.2

肥満のパラドックス

メタボリックシンドロームは糖尿病、高血圧などの危険因子の温床になり、長期的観点から是正されるべきとされる。冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患として登録された症例は、世界的にみると臓器にかかわらず肥満の合併率が高かった¹¹⁾。一方、世界の平均に比較すると日本人の症例では一般にBMI (body mass index) が低い。男性の腹囲 102 cm 以上、女性の腹囲 88 cm 以上として国際的に定義された肥満症例は、北米 51.5%、南米 41.9%、西欧 50.3%、東欧 46.7%、中東 45.9% に比較して日本の症例では 8.8% にすぎなかった。この値は日本以外のアジア諸国の 17.9% よりも低い¹¹⁾。BMI の平均値も日本を含むアジア諸国の平均は 24.4 ± 3.9 (kg/m²) であるのに比較して、欧米諸国の症例では 28.8 ± 5.6 (kg/m²) であり、欧米諸国と日本を含むアジア諸国には大きな差異があることを認識すべきである。

冠動脈、脳血管、末梢血管に罹患した症例の 4 年間の観察期間内における心血管死亡、心筋梗塞、脳卒中の発症との関連では、BMI 20 (kg/m²) 未満の症例のイベント発症率は BMI 20 以上の症例の 1.30 (1.14~1.49) 倍と報告された¹⁵⁾。冠動脈、脳血管、末梢血管に動脈硬化性病変のある症例の 4 年間という短期間の予後については、肥満よりもやせすぎのほうが予後悪化に寄与することが示された。

4.3.3

水分摂取について

心疾患を有する患者が脳血管障害を合併した場合の水分摂取に関して検討したデータはないが、一般に水分量は 1 日の尿量 (約 1~1.5 L) を目安として摂取量を設定する。とくに夏期や運動時など多量の発汗を伴う場合や下痢、嘔吐がある場合は脱水に陥りやすいため、やや多めに摂取するよう心がける。慢性心不全や虚血性心疾患の合併のため心機能が十分保たれていない場合には、個々の症例に応じた水分量を規定する必要がある。コーヒー、紅茶、緑茶などに含まれるカフェインは、血圧上昇作用や利尿作用を有するため、摂りすぎないように注意する。また、糖分やカロリーを多く含んだものは避けるようにする。Framingham 研究のデータベースからコーヒーの常用者において心血管イベントの発症リスクが低いとの研究成果が報告されているが¹⁴⁰⁾、RCT ではないのでエビデンスレベルは低い (Minds エビデンスレベル IVa)。同様の観察研究が 2012 年に *New England Journal of Medicine* 誌に発表され、

コーヒー飲用者から喫煙者を除外すると、コーヒー常用者では 13 年間の観察期間内における心血管死亡、脳卒中死亡を含む死亡率は低いことも報告されている¹⁴¹⁾。

4.3.4

運動習慣

脳血管障害は高齢者に発症しやすく、患者はエネルギー消費に対する運動効率が低下していることが多い。カロリーコントロールとともに行う継続的な運動療法は高齢者であっても、体重の低下とともに運動能力の向上をもたらすことが RCT により示された¹⁴²⁾。同試験で用いられた運動は週に 3 回の 90 分の有酸素運動である。わが国でも、軽度の有酸素運動は高齢者においても合併症なく降圧したという報告¹⁴³⁾があるので、単に高齢者であるからといって運動制限をする必要はない。一般に軽度の有酸素運動 (最大酸素摂取量の 50% 程度の軽い運動) を 1 日 30 分以上、できるだけ毎日定期的に行うことが適切とされている。女性では運動習慣により心血管イベントリスクを低減できることが RCT により明確に示されている¹⁴⁴⁾。しかし病態によって運動機能障害の程度は異なり、患者の活動性には心機能や運動機能の障害のみならず、高次脳機能障害や気分障害など多くの因子が影響を与える。これらの点を考慮し、症例ごとに運動療法の適応や禁忌、リスクの評価を慎重に行う必要がある¹⁴⁵⁾。また転倒を予防する観点から、運動を行う環境の調整も必須である。運動負荷試験は心臓リハビリテーションにおける運動療法の適応を決定するうえで有用であり、参考になると考えられる。脳血管障害と心疾患それぞれの専門家の指示に従って障害を多面的に判断し、運動療法を含む包括的リハビリテーションを行うことが望ましい。

Ⅲ. 慢性腎臓病を合併した心疾患の管理

慢性腎臓病を合併した心疾患の管理に関する勧告

- 心臓血管疾患（CVD）患者は尿蛋白と腎機能を評価する。
推奨グレード A
- 腎機能は糸球体濾過量（GFR）で評価する。
推奨グレード A
- 蛋白尿は $\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ （クレアチニン）で評価する。
推奨グレード B
- 慢性腎臓病（CKD）を合併した心疾患患者は集学的に治療を行う。推奨グレード B
- 心腎同時保護には降圧が重要である。
Minds エビデンスレベル I / 推奨グレード A
- CKD を合併した心疾患患者の降圧目標は、糖尿病がある場合はアルブミン尿の有無にかかわらず 130/80 mmHg 未満である。
Minds エビデンスレベル II / 推奨グレード B
- 糖尿病がない CVD 患者の場合は、蛋白尿がある場合 130/80 mmHg 未満（Minds エビデンスレベル III / 推奨グレード C1）、ない場合 140/90 mmHg 未満（Minds エビデンスレベル I / 推奨グレード A）の降圧を目指す。
- 心腎同時保護にはレニン・アンジオテンシン（RA）系阻害薬を使用する。Minds エビデンスレベル II / 推奨グレード A
- CKD を合併している高血圧患者の降圧薬は、糖尿病を合併しているか、蛋白尿があれば RA 系阻害薬が第一選択となる。（糖尿病がありアルブミン尿があれば Minds エビデンスレベル I / 推奨グレード A、なければ Minds エビデンスレベル III / 推奨グレード C1、糖尿病がない場合は Minds エビデンスレベル II / 推奨グレード B）
- 造影剤腎症の予防には生理食塩液や重曹などの補液が有効である。（生食：Minds エビデンスレベル I / 推奨グレード A、重曹：Minds エビデンスレベル I / 推奨グレード A）
- CVD を有する CKD 患者の腎性貧血治療には、赤血球造血刺激因子製剤（ESA）の大量投与を避ける。
Minds エビデンスレベル II / 推奨グレード C2
- 透析導入は日本透析医学会の基準¹⁴⁶⁾を用いて判断する。推奨グレード B

- 虚血性腎症 / 腎動脈狭窄に血行再建が有用である。

Minds エビデンスレベル II / 推奨グレード C1

- 腎排泄性の薬剤は、腎機能が低下した患者では血中濃度が上昇するので注意が必要である。推奨グレード A

1.

腎機能障害を合併する心疾患の疫学・予後

1.1

心腎連関

腎機能低下や尿蛋白は末期腎不全（end stage renal disease; ESRD）のリスクであることはよく知られているが、欧米における疫学研究により、中程度の腎機能障害があると心血管病（cardiovascular diseases; CVD）の発症頻度が高くなり、そのリスクは ESRD 発症のリスクの数倍～数十倍にもなることが明らかにされた¹⁴⁷⁻¹⁴⁹⁾。また、アルブミン尿も腎機能とは独立した CVD および ESRD の危険因子である¹⁵⁰⁾。腎機能が低下するほど、アルブミン尿が高度なほど、リスクが高くなる。このような疫学的事実に鑑み、腎臓病を早期に発見し、腎不全とともに CVD の発症を阻止する目的で CKD の概念が導入された。CKD の定義を示す（表 12）¹⁵¹⁾。

CKD が CVD のリスクであることは、心不全、心筋梗塞、糖尿病、高血圧患者や高齢者ではもちろんのこと、一般住民でも明らかにされている¹⁴⁷⁾。CKD のリスクは高血圧、脂質異常、糖尿病など従来知られている危険因子で補正しても有意であり、CKD そのものが CVD の発症に関与すると考えられる。そのような因子は非古典的（または CKD 特有の）危険因子と呼ばれている。図 7 に心腎連関に関与する因子の相互作用を示す¹⁵²⁾。最近では炎症や酸化ストレスが注目されている。中程度の腎機能低下〔糸球体濾過量（glomerular filtration rate; GFR）で 30～59 mL/min/1.73m²〕でも、すでに炎症や酸化ストレスに関与する因子の活性化が起こっている。Weiner らは CVD と

CKD との相関関係を検討し、CKD と CVD にはなんらかの共通基盤があり、かつ、CKD では不顕性 CVD の存在の可能性が高いことを指摘している¹⁵³⁾。すなわち、CKD は動脈硬化を反映し、かつ、動脈硬化を促進する。したがって、CKD を早期に検出し、早期に対応することが、腎不全のみならず、CVD の予防に重要である。最近、わが国でも CKD の疫学研究の成果が発表されており、欧米と同様に推定 GFR (estimated GFR; eGFR) で 60 mL/min/1.73m² 未満、および、尿蛋白の存在が全死亡や CVD の独立した危険因子であることが明らかにされた^{154,155)}。糖尿病や高血圧では、高い内圧にさらされている輸入細動脈が初めに損傷され、その後に糸球体が傷害されて蛋白尿が出現するため、同様に高い内圧にさらされている脳の穿通枝病変や冠動脈疾患と蛋白尿との関連が深いと考えられる^{156,157)}。

疫学研究で CKD 患者が予想以上に多いことが明らかにになり、米国ではステージ G3 以上の患者数は全人口の 8.0% (約 830 万人) 存在することが明らかにされている¹⁴⁸⁾。日本腎臓学会の調査によると、わが国では、成人人口の約

13%、1,330 万人が CKD 患者である^{152,158,159)}。

1.2

虚血性心疾患

CKD 患者では虚血性心疾患を合併する割合が高く¹⁶⁰⁾、CKD を合併すると虚血性心疾患の予後が不良となることが示されている^{161,162)}。虚血性心疾患における CKD 合併の頻度は欧米ではおおむね 20～50% と報告されている¹⁶³⁻¹⁶⁵⁾。一方、わが国では PCI を受けた人の約 40% がステージ G3 以上の CKD を合併していることが示され、虚血性心疾患における CKD 合併の割合は欧米とほぼ同等と考えられる¹⁶⁵⁾。

CKD を合併した虚血性心疾患の診断や治療では、ヨード造影剤使用による造影剤腎症発症の可能性をつねに考慮し診療を進めていくことが重要である [3.2 造影剤腎症 (41 頁) を参照]。造影剤腎症を発症すると患者の生命予後が不良となる可能性について、事前に患者と家族に対しインフォームドコンセントを得る必要がある。

VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) study においては急性心筋梗塞患者の約 30% で GFR が 60 mL/min/1.73m² 未満であり、また、3 年間の観察期間において、腎機能が低下しているほど 2 回目の CVD を起こす確率も高いことが示されている¹⁶³⁾。一方、腎機能障害のない場合でも、虚血性心疾患発症後 2 週間以内に 10% 以上で腎機能の低下がみられ、腎機能の低下はベースラインの腎機能よりも強い予後規定因子であると報告されている¹⁶⁶⁾。

現在は急性心筋梗塞や狭心症において PCI が広く行われ、PCI 施行後 30 日以内の生存率は腎機能の低下に従って大きくなる¹⁶⁷⁾。PCI 後の腎機能はその後の生命予後に

表 12 慢性腎臓病 (CKD) の定義

1. 腎機能障害のマーカーが陽性 (以下の 1 つ以上)
 - 30 mg/24 時間以上のアルブミン尿 (アルブミン / クレアチニン比 30 mg/g 以上)
 - 尿沈渣異常
 - 尿細管障害による電解質異常
 - 病理組織学的な異常
 - 画像診断による異常
 - 腎移植の既往歴
2. GFR < 60 mL/min/1.73 m²

1, 2 のいずれか、または両方が 3 か月以上持続する。

GFR: 糸球体濾過量

(Stevens PE, et al. 2013¹⁵¹⁾ より)

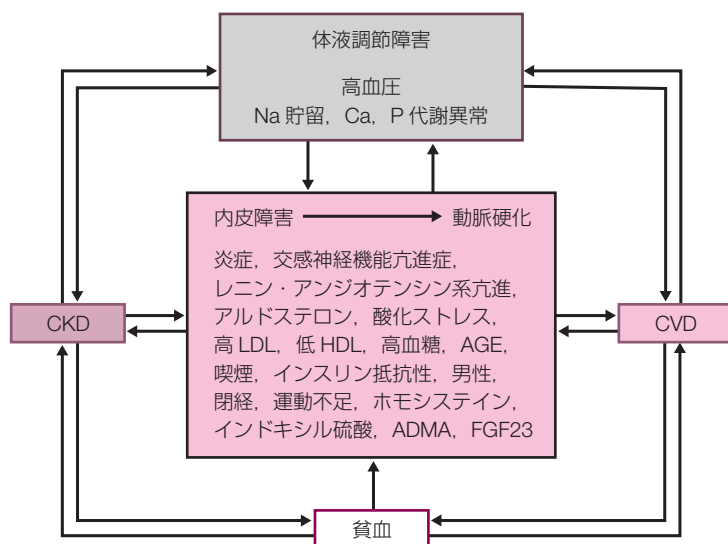


図7 心腎連関：体液調節障害、内皮障害による動脈硬化、貧血が悪循環をきたす
Na: ナトリウム, Ca: カルシウム, P: リン, CKD: 慢性腎臓病, CVD: 心血管病, LDL: 低比重リポ蛋白, HDL: 高比重リポ蛋白, AGE: 終末糖化産物, ADMA: 非対称性ジメチルアルギニン, FGF: 線維芽細胞増殖因子 (CKD診療ガイド2012¹⁵²⁾)

大きな影響を与えるため、治療後の経時的モニタリングが推奨されている。

CKDでは腎機能障害の進展によりESRDに至り、血液透析が導入されるよりも、CVDによる死亡率が高いとの報告もあり¹⁶⁸⁾、CKD患者の管理においてはつねに虚血性心疾患をはじめとしたCVD発症予防に念頭を置いた診療を行う必要がある¹⁵²⁾。

1.3

心不全

従来、心不全の重症度判定には左室駆出率が用いられてきたが、左室収縮機能の指標は予後をよく反映しないことが明らかになった¹⁶⁹⁻¹⁷¹⁾。一方、腎機能障害は心不全患者の独立した危険因子であることが示され、腎機能の重要性が注目されている^{170,171)}。腎機能障害は収縮性心不全（heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF）および拡張性心不全（heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF）のいずれにおいても予後不良の因子であり^{172,173)}、とくに、HFpEFでその影響が強い¹⁷³⁾。また、最近では貧血も心不全の予後規定因子であることが示され、cardio-renal anemia syndrome（CRA症候群）の概念が提唱されている¹⁷⁴⁾。慢性心不全におけるCKDステージG3以上の頻度は50%以上にのぼることが示されており、CKDステージの上昇に伴い生命予後は悪くなる¹⁷⁰⁾。また、貧血も約30%に認められている。CKDと貧血は心不全患者の生命予後に相加的、または相乗的に影響する^{175,176)}。最近の報告でも、心不全の診断で入院した患者の70%がステージG3～G5のCKDを合併し、CKDのステージが進行するに従い再入院や死亡のリスクが上昇することが示されている¹⁷⁷⁾。

心不全患者におけるアルブミン尿（蛋白尿）陽性率は30～40%に及ぶと報告されており、アルブミン尿はGFRとは独立した強力な予後不良因子である^{178,179)}。

心不全の約4～5割を占めるHFpEFはHFrEFに比して、高齢者と女性の頻度が高く、高血圧を伴い、貧血や腎機能障害を合併することが多い^{169,180)}。腎機能障害の予後に及ぼす影響はHFrEFよりHFpEFで強いとされている¹⁷³⁾。心エコー法で収縮機能、心筋重量、左房径などを計測したVALIANT studyのサブ解析では、腎機能障害が心不全患者の予後を悪化させる要因として収縮機能ではなく、むしろ、拡張機能障害の指標と関連すると報告されている¹⁸¹⁾。

心不全ではその経過においてしばしば腎機能が悪化し、腎機能の悪化は生命予後の悪化にきわめて密接に関連する¹⁸²⁻¹⁸⁴⁾。一方、腎機能の改善は生命予後の改善に関連すると報告されている¹⁸⁴⁾。したがって、腎機能を低下させな

い治療を行うことが重要であると考えられる。心不全における腎機能悪化には、原疾患、低血圧、血中尿素窒素（blood nitrogen urea; BUN）高値、心機能の低下、利尿薬の過剰投与などが関連するとされている。

腎機能低下を伴う心不全患者の予後が悪くなる機序にはさまざまな因子が関係している。腎機能の低下による体液の貯留、交感神経系やレニン・アンジオテンシン（renin-angiotensin; RA）系の亢進、炎症や酸化ストレスの亢進、弁の石灰化や貧血などのほかに、腎機能が低下している患者においてはRA系阻害薬、スタチンや β 遮断薬の使用が不十分であること、PCIが躊躇されることなどが関与している可能性がある¹⁸⁵⁾。腎機能障害を伴う心不全の予後はとくに糖尿病で悪く、その機序としては、上記に加え、冠循環を含めた全身の血管障害が強い、睡眠時無呼吸症候群の合併が多い、インスリンの腎臓におけるナトリウム再吸収促進作用がある、エリスロポエチンの産生低下がより早期から起こること、などが関与している。

1.4

高血圧性心疾患

心臓は高血圧の重要な標的臓器の一つである。心肥大は圧負荷の結果生じ、持続的な降圧治療によって退縮することが多い。疫学研究により心肥大は高血圧患者の予後を規定する独立した要因の一つであることが明らかにされており、心肥大を合併する患者では、死亡率、冠動脈疾患による心事故や心不全の発症率が高い¹⁸⁶⁾。心肥大が退縮すると予後が改善することが示唆されている。十分な降圧は肥大を退縮させることが知られており140/90 mmHg未満を降圧目標とする。とくにRA系阻害薬、カルシウム拮抗薬は肥大退縮効果に優れている¹⁸⁷⁾。

また、高血圧治療によって心肥大が退縮した患者群では退縮が認められなかった患者群に比較して、心事故や突然死の発生率が減少する¹⁸⁷⁾。透析患者においては心筋重量の低下は生命予後の改善と相関していた¹⁸⁸⁾。さらに高血圧はCVDの強力な危険因子であるため、降圧療法は直接、CVDの発症・進展抑制に寄与する。心肥大の成因には圧負荷と容量負荷が重要であり、透析導入前の患者でも厳格に血圧がコントロールされている例では、心肥大の頻度は必ずしも高くない¹⁸⁹⁾。

腎臓は高血圧の成因臓器であり、かつ、標的臓器でもある。高血圧はCKDの原因となり、既存のCKDを悪化させる。逆にCKDは高血圧の原因となり、既存の高血圧を悪化させる。このように高血圧とCKDは悪循環の関係にある。メタ解析では降圧の程度が大きいほどGFRの低下速度が遅くなることが示されている^{152,190)}。またCKDに

おける降圧の意義は、CKDの進行を抑制し、ESRDへの進展を防止あるいは遅延させることとともに、心腎連関によるCVDの発症・進展を抑制することである。

腎障害を合併した場合はしばしば治療抵抗性高血圧となる。腎障害を合併する高血圧患者の生命予後が悪いことは、さまざまな大規模な臨床疫学研究により明らかにされている¹⁹¹⁾。高血圧性心疾患の代表である心肥大の頻度は、腎機能障害の進展に伴い増加する¹⁹²⁾。心肥大は心血管死とも密接な関係がある。

1.5

不整脈

進行したCKDでは電解質異常を合併するリスクが高く、とくに高カリウム血症では致死性不整脈を生じる可能性が高まるため、高カリウム血症に対する緊急時の対処法については熟知しておく必要がある。最近、透析に至っていないCKD患者においても、不整脈の発症頻度が高く、植込み型除細動器（implantable cardioverter defibrillator; ICD）を挿入する患者の割合が高いことが報告されている¹⁹³⁾。また、致死的な心室性不整脈のためにICDを装着している患者においても、CKDのステージが進行するに従い死亡率が上昇することが示された^{194,195)}。CKDステージG3未満の1年生存率は約95%であったが、CKDステージG3以上では約60%と大きな差があった¹⁹⁴⁾。また、CKDのない患者では不整脈による死亡はほとんどなかったが、非透析CKD患者および透析患者ではともに死亡原因の約3分の1が不整脈であった。さらに、ICD挿入時に測定された除細動閾値がCKDおよびESRD患者で高くなっていることが示されている¹⁹⁵⁾。

2.

腎機能障害患者の評価

CKD患者は、原疾患、GFR、蛋白尿（アルブミン尿）量で評価する¹⁵¹⁾。Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)より出版されたCKDの重症度分類を日本人用に改変したものを表13に示す¹⁵²⁾。CKD患者のGFRと蛋白尿量により示された重症度分類によりESRDへ進行するリスク、心筋梗塞、脳卒中などのCVD発症のリスクを評価する。

2.1

糸球体濾過量の評価

腎機能はGFRをもって評価する。GFR測定はイヌリン・

クリアランス（inulin clearance; Cin）をゴールド・スタンダードとするが、臨床の現場でこれを測定することは容易ではない。したがって、GFRに代わるものとして、24時間蓄尿を行い、クレアチニン・クリアランス（creatinine clearance; Ccr）が測定されることが多い。しかし、同時に測定するとCcrはCinより約30%高く計算される¹⁵⁸⁾。これは尿中に糸球体から濾過されたクレアチニン（creatinine; Cr）以外に尿細管から分泌されたCrが加わるためである。

一般的にGFRは加齢により低下するが、各個人のGFRを血清Cr値より簡単に推算するGFR推算式があり、日本人用のGFR推算式が日本腎臓学会により作成されている（表14）^{158,196)}。日本人のGFRの正常値は80～100 mL/min/1.73m²である。

また、血清シスタチンC値を利用してeGFRを計算することもできる。筋肉量が低下している患者では、血清シスタチンC値によるeGFRで確認することが望ましい。血清Cr値より推算したeGFRと血清シスタチンC値で推算したeGFRの平均を求めることにより、より正確なeGFRが推算できる¹⁹⁶⁾。

推算式にてGFRの低下が50 mL/min/1.73m²以下（70歳以上の場合、40 mL/min/1.73m²以下）であれば進行性に腎機能が低下する可能性があり、また、CVDを発症するリスクも高くなる¹⁹⁷⁾。

急速に腎機能が低下していく急性腎障害などでは、Crより計算するGFRは正確でない可能性があるため、使用しない。

2.2

蛋白尿の評価

蛋白尿は糸球体の障害により尿細管腔に漏出するが、尿細管に漏出した蛋白は近位尿細管で再吸収される。したがって、蛋白尿が出現すれば多くの場合、その何倍もの蛋白が糸球体から漏れていることになる。微量アルブミン尿は尿中の濃度としては低いが、糸球体における漏出量は微量ではない。微量アルブミン尿の出現は、相当の糸球体障害が存在することを意味する。

尿蛋白の定量は通常、ピロガロールレッド法によって行われるが、本法はすべての種類の蛋白を検出できる。尿蛋白量は24時間蓄尿で評価することが望ましいが、不可能な場合にはスポット尿の蛋白量と尿Crを測定して、蛋白g/g・Cr比で評価する。24時間蓄尿した1日尿蛋白量とスポット尿による蛋白g/g・Cr比は比較的よく相関する¹⁹⁸⁾。しかし、高齢者では筋肉の減少により蛋白g/g・Cr比で評価すると尿蛋白量を過大評価することになるため、注意が必要である。1日尿蛋白量が0.5 g/日以上では将来的に腎

表 13 慢性腎臓病（CKD）の重症度分類

原疾患		尿蛋白区分		A1	A2	A3
糖尿病		尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr 比 (mg/g・Cr)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
				30 未満	30 ～ 299	300 以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/g・Cr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15 ～ 0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/min/1.73 m ²)	G1	正常または 高値	≥ 90			
	G2	正常または 軽度低下	60 ～ 89			
	G3a	軽度～ 中等度以下	45 ～ 59			
	G3b	中等度～ 高度低下	30 ～ 44			
	G4	高度以下	15 ～ 29			
	G5	末期腎不全 (ESKD)	< 15			

重症度は原疾患・GFR（糸球体濾過量）区分・尿蛋白区分を合わせたステージにより評価する。CKDの重症度は死亡、ESKD、心血管死亡発症のリスクを緑■のステージを基準に、黄■，オレンジ■，赤■の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。

Cr：クレアチニン

（CKD 診療ガイド 2012^{152）}より。KDIGO CKD guideline 2012 を日本人用に改変）

表 14 日本人の GFR 推算式

血清クレアチニン値またはシスタチン C 値から推算する。

<男性>

$$\text{eGFR}_{\text{creat}} (\text{mL/min/1.73 m}^2) = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$$

$$\text{eGFR}_{\text{cys}} (\text{mL/min/1.73 m}^2) = (104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}}) - 8$$

<女性>

$$\text{eGFR}_{\text{creat}} (\text{mL/min/1.73 m}^2) = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739$$

$$\text{eGFR}_{\text{cys}} (\text{mL/min/1.73 m}^2) = 104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}} \times 0.929 - 8$$

eGFR_{creat}：血清クレアチニン値の GFR（糸球体濾過量）推算式

eGFR_{cys}：血清シスタチン C 値の GFR 推算式

eGFR_{creat} と eGFR_{cys} の平均値を求めることにより、より正確な eGFR（推定 GFR）が求められる。

Cr：クレアチニン，cys/Cys-C：血清シスタチン C

（Matsuo S, et al. 2009^{158）} および Horio M, et al. 2013^{196）}より）

機能が低下する可能性があり、高度蛋白尿と定義される（表 13）^{152）}。沖縄の住民健診のデータでは、（1+）以上の蛋白尿は腎不全のリスクであることが報告されている^{199）}。また、0.3～0.5 g/g・Cr 以上で、後述するように腎生検を考慮する^{200）}。

蛋白尿の検出に尿試験紙法は簡便ではあるが、30 mg/dL 以上の尿蛋白しか検出できず、またアルブミン以外の蛋白には感度が低いという欠点を有する。一方、微量アルブミン尿は 30～299 mg/g・Cr の範囲のアルブミン尿（軽度蛋白尿として 0.15～0.49 g/g・Cr）をさすが、尿アルブミンの測定は RIA（radioimmunoassay：放射免疫測定）または免疫比濁法で行う。アルブミン尿は糖尿病性腎症には保険適応があるが、それ以外の高血圧などによる糸球体障害には適応がない。微量アルブミン尿は尿中総蛋白量よりも CVD のイベントや全死亡に関して相関が強く、微量アルブミン尿を測定することで早期に CVD のリスクを検知できる（Minds エビデンスレベル I）^{147）}。

2.3

腎生検の適応と注意点

現在、わが国で最も普及している腎生検法は超音波ガイド下の経皮的腎生検法で、超音波による腎探索法と自動式生検針の発達により安全に施行できるようになったが、出血合併症も皆無ではない侵襲的な検査である。心疾患合併例では高血圧、心不全、抗凝固薬・抗血小板薬投与などの問題を有し、腎生検の施行にあたっては腎生検を行うリスクと生検により得られる情報、予想される治療法と効果に

ついて総合的に判断して慎重に行わなければならない。

2.3.1

適応と禁忌²⁰⁰⁾

血尿や蛋白尿などの検尿異常や原因不明の腎機能障害などが、腎生検のおもな適応病態である。血尿単独例の場合、泌尿器科的疾患との鑑別が重要であるが、肉眼的・持続的血尿例、尿沈渣で変形赤血球や赤血球円柱を認める例など、糸球体腎炎、遺伝性腎炎、菲薄基底膜症候群などが疑われる場合に腎生検を施行する。一般的には、1日0.3g以上の尿蛋白持続陽性例や血尿と蛋白尿の合併例では積極的な適応となり、成人のネフローゼ症候群や全身性エリテマトーデスを代表とする膠原病、急速進行性糸球体腎炎（半月体形成性糸球体腎炎などの血管炎症候群）では腎病変の組織学的評価が、治療法を決定するうえで重要な情報をもたらす。

腎生検の禁忌となる病態に関して、普遍的に統一された見解はないが、機能的片腎、活動性の感染症（腎盂腎炎、腎膿瘍、腎結核、敗血症など）、出血傾向、嚢胞腎、慢性腎不全、水腎症、妊娠、呼吸障害、管理困難な高血圧などが禁忌として考えられる。また、呼吸停止ができない場合には腎生検は困難である。検査後はベッドの上で仰向けの状態が絶対安静となるため、仰臥位での安静が不可能な重症心不全も禁忌としてあげられる。最も問題となるのは出血傾向で、血小板数、出血時間、凝固時間、プロトロンビン時間（prothrombin time; PT）/活性化部分トロンボプラスチン時間（activated partial thromboplastin time; APTT）などを検査して総合的に評価する。腎の形態、大きさの異常の評価には腎超音波検査が有用である。

2.3.2

心疾患患者に特有の問題

心疾患患者に特有の問題として抗凝固薬や抗血小板薬を服用している場合がある。このような場合、腎生検前から内服を中止する必要があるが、中止による影響も考慮しなくてはならない。それぞれの薬剤の中止時期については、半減期をもとに推定が可能であるが、腎機能、肝機能、年齢、肥満度、併用薬剤により半減期は変化するため、注意が必要である。明確なエビデンスはなく、通常は安全域を考慮して服薬を中止することが望ましい（表15）。血栓塞栓症のハイリスク患者では、循環器専門医、神経内科専門医などにコンサルトすることが望ましい。抗凝固療法〔ワルファリン、NOAC（非ビタミンK阻害経口抗凝固薬）〕の中断を避けることが望ましい場合は、ヘパリンに切り替えて腎生検前後の数時間のみ抗凝固療法の中断を行うことも考慮する。

高血圧や心不全を有する患者に対する腎生検時の取り

表15 腎生検前に中止すべき薬剤と中止時間の目安

	半減期 (t _{1/2})	半減期その他からみた中止時期
[抗凝固薬]		
ワルファリンカリウム	45 時間	1 週間前後 (中止後も2～5日効果が持続する。ただしビタミンKで補正する場合は前日まで使用可能)
ヘパリン	0.3～2 時間	1 日
低分子ヘパリン	2.2～6 時間	1 日
[非ビタミンK阻害経口抗凝固薬]		
ダビガトラン	10.7～11.8 時間	1～2 日
リバーロキサバン	10 mg 7.1 時間	1～2 日
アピキサバン	2.5 mg 6.1 時間 10 mg 8.1 時間	1～2 日
エドキサバン	30 mg 4.9 時間	1～2 日
[抗血小板薬]		
ジピリダモール	25 分～15 時間	2～3 日
塩酸ジラゼブ	3 時間	1 日
塩酸チクロピジン	1.6 時間	1 週間 (中止後も数日は効果が持続する)
硫酸クロピドグレル	6.9 時間	2 週間 (中止後も数日は効果が持続する)
シロスタゾール	18 時間	2～3 日
アスピリン	2～30 時間	3～4 日
イコサペント酸エチル	Tmax 6 時間	2～3 日
塩酸サルボグレラート	0.69 時間	2～3 日
リマプロストアルファデクス	7 時間	2～3 日
[プロスタグランジン製剤]		
ベラプロストナトリウム	1.1 時間	2～3 日

腎障害、肝障害、肥満、年齢、併用薬剤など、さまざまな要因で半減期は変動するので、安全を期するためには原則として約1週間前にこれらの薬剤は可能であれば中止する。

Tmax：最高血中濃度到達時間

〈参考図書〉

日本医薬品集（じほう）、治療薬マニュアル（医学書院）、透析患者への投薬ガイドブック（じほう）、腎不全時の薬物使用（日本メディカルセンター）など。

扱いについても、現在のところ、明確なエビデンスはない。

2.4

腎機能障害を合併した患者でのバイオマーカーの評価

2.4.1

BNP, N-terminal pro-BNP

腎機能障害を有する患者での心筋バイオマーカーである脳性ナトリウム利尿ペプチド（brain natriuretic peptide;

BNP) の測定は、個々の症例の治療経過を観察する際には有用であるが、心不全診断マーカーとして用いる場合には各マーカーが腎機能低下に伴い上昇する傾向を有することから、腎機能に応じた基準値を考慮したうえで他の検査所見と総合して解釈する必要がある。

BNP, N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) は、おもに腎実質にある clearance receptor を介して細胞内に取り込まれ代謝を受ける系と、腎臓、血管内皮細胞、肺や心臓にある neutral endopeptidase により分解される系により、血液中から消失する^{201,202}。GFR 60 mL/min/1.73 m² 未満の腎疾患患者では、臨床的に心不全がなくとも、しばしば BNP 値が上昇しているが²⁰³、GFR 低下そのものの影響はほとんどないと考えられている。したがって BNP 値の上昇は腎実質の減少による BNP の代謝、分解の遅延や、体液貯留による容量負荷などが原因となっていると想定されている。一方、NT-proBNP は、おもな消失経路が腎臓からの排泄であるため、GFR の影響を強く受けることがわかっている²⁰⁴。救急外来受診患者を対象とした研究で、MDRD 式 (Modification of Diet in Renal Disease) を用いた eGFR と BNP 値の間に弱い相関が検出されたと報告されている²⁰¹。eGFR 60 mL/min/1.73 m² 未満では、一般的に心不全の発症率が増加し、同時に BNP の基礎値も上昇し始める。同研究では、ROC (receiver operating characteristic: 受信者操作特性) 解析の結果 (表 16) から、GFR 60 mL/min/1.73 m² 未満の症例において心不全を診断する際のカットオフ BNP 値として 200 pg/mL を推奨している (Minds エビデンスレベル IVb)²⁰¹。一方、救急外来を受診した患者を対象とした別の研究では、eGFR と NT-proBNP は強い負の相関を示し、GFR 60 mL/min/1.73 m² 未満の症例でのカットオフ NT-pro-BNP 値を 1,200 pg/mL とした場合の心不全診断率は、感度 89%、特異度 72% となり、腎機能低下症例でも心不全の診断に有用であるとしている (表 17) (Minds エビデンスレベル IVa)²⁰⁵。しかしながら、腎機能障害患者の BNP, NT-proBNP は併存する疾患や年齢などにより影響を受け、必ずしも先に示したカットオフ値のみで診断できない場合もあり、その有用性は低下するため、他の心不全に対する検査と組み合わせて慎重に診断する必要がある。

また、BNP, NT-proBNP は心機能低下、心肥大、冠動脈疾患が存在する場合に上昇することが知られており²⁰⁶⁻²⁰⁸、高値を示す場合はこれらを念頭に置く必要がある。さらに、心不全の診断のみならず、BNP, NT-proBNP は腎機能障害患者において、予後予測因子として有用であることも報告されている^{206,209,210}。

表 16 BNP を用いた心不全診断のためのカットオフ値の目安

推定 GFR (mL/min/1.73 m ²)	BNP 値 pg/mL	心不全の正診率
≥ 90	70.7	91%
60 ~ 89	104.3	90%
30 ~ 59	201.2	81%
16 ~ 29	225.0	86%

BNP を用いて心不全の診断を行うときには、腎機能に応じたカットオフ値を用いる。GFR 60 以上では 100 pg/mL、60 未満では 200 pg/mL とすると、心不全を識別するのに有用であると報告されている。しかし、腎機能障害患者のカットオフ値の設定は難しく、個々の症例において臨床所見とあわせて判断する必要がある。

BNP: 脳性ナトリウム利尿ペプチド, GFR: 糸球体濾過量 (McCullough P, et al. 2003²⁰¹ より)

表 17 NT-proBNP を用いた心不全診断のためのカットオフ値

eGFR ≥ 60 (mL/min/1.73 m ²)	50 歳未満	> 450 pg/mL
	50 歳以上	> 900 pg/mL
eGFR < 60 (mL/min/1.73 m ²)	年齢に関係なく	> 1,200 pg/mL

NT-proBNP は腎機能と年齢により影響を受けるため、心不全を診断するために、腎機能と年齢でそれぞれ層別しカットオフ値を設定している。

NT-proBNP: N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド, eGFR: 推定糸球体濾過量 (Anwaruddin S, et al. 2006²⁰⁵ より)

2.4.2

心筋トロポニン

腎機能障害患者では心筋トロポニン T と I (cardiac troponin T; cTnT, cardiac troponin I; cTnI) は、心筋梗塞などを発症していない場合でも陽性となることがある²¹¹。透析患者では 82% の例で cTnT が陽性化し、6% の例で cTnI が陽性化しているという報告がある²¹²。この機序として、詳細はわかっていないが、潜在的な CVD が関係しているのではないかと考えられている²¹³。したがって、腎機能障害患者が心筋トロポニン陽性を示す場合、急性冠症候群を疑わせる所見がなくともさらに侵襲的な検査を行うべきか、慎重に判断されなければならない。ベースラインのトロポニン値よりも 20% 以上の増加を認める場合に、急性冠症候群と考えるべきであるという報告もある²¹⁴。心筋トロポニン陽性の腎機能障害患者の生命予後が不良であるという多くのデータが出されており、KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) のガイドラインでもその有用性を推奨している²¹⁵。このように腎機能障害患者においては心筋トロポニン値の解釈が難しく、検査結果と臨床所見の両方を参考に心血管合併症の精査

を行うことを考慮し、コントロールできる危険因子に関しては積極的に介入すべきである^{211,216)}。

3.

心疾患診療にみられる腎障害の発症の病態と対策

3.1

心不全

3.1.1

心不全における腎循環障害の病態生理

心不全ではレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系が亢進し、腎髄質血流が減少し、近位尿細管でのナトリウム再吸収の亢進がみられる²¹⁷⁾。このため、下位尿細管に到達する水・ナトリウム量が減少し、利尿薬の効果が低下する。近位尿細管による再吸収は食塩摂取量が増加するとさらに亢進する²¹⁸⁾。したがって、心不全では、ナトリウム制限が基本となり、かつ、近位尿細管の再吸収を抑制することが必要である。

腎臓の血行動態の特徴により、髄質が最も虚血になりやすいため、心不全での腎障害は髄質外層に特徴的にみられる²¹⁹⁾。したがって、心不全では髄質の虚血を起こさないような治療が必要となる。ループ利尿薬は髄質外層のヘンレ係蹄の太い上行脚 (medullary thick ascending limb of loop of Henle; mTAL) でのナトリウム再吸収を抑制するため、酸素消費が低下して、髄質の酸素濃度を上げる。ただし、作用が消失するとリバウンドが起これ、再吸収が亢進して組織酸素濃度が低下し、髄質血流も低下する。このリバウンドを避けるためには長時間作用の利尿薬、または利尿薬の持続投与がよいとされる²²⁰⁾。心不全患者において、長時間作用型のループ利尿薬であるアゾセミドは、短時間作用型のフロセミドと比較して神経体液性因子を低下させ²²¹⁾、心血管死と心不全による入院を有意に抑制したとの報告がある (Minds エビデンスレベル II)²²²⁾。

ループ利尿薬およびサイアザイド系利尿薬はアルブミンと結合し、腎臓に運ばれ、近位尿細管から分泌されて、尿細管腔側から作用する²²³⁾。アルブミンとの結合は尿細管からの分泌に必要であり、低アルブミン血症、腎血流の低下、アシドーシス (分泌障害) などにより利尿薬の作用が低下する (利尿薬抵抗性)。

ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド (human atrial natriuretic peptide; hANP) は GFR を増加させ、RA 系を抑制し、近位尿細管と集合管での水・ナトリウムの再吸収を抑制するとともに髄質血流を上げるとされる²²⁴⁾。ただ

し、髄質の mTAL での再吸収に影響しないため、hANP の投与では mTAL に多量のナトリウムが運ばれ再吸収が亢進して、組織酸素濃度は必ずしも改善しない可能性がある²²⁵⁾。

低ナトリウム血症は心不全患者において死亡の独立した危険因子である²²⁶⁾。心不全では有効循環血液量の減少、低血圧、RA 系や交感神経系の賦活などによりバゾプレッシンの分泌が亢進する。バゾプレッシンは集合管における水の再吸収、および尿素の腎髄質への蓄積を促進して、水貯留による低ナトリウム血症と血清 BUN の上昇が起こる。バゾプレッシン V2 受容体拮抗薬が水利尿を起こし、体液量や低ナトリウム血症の是正に有用であることが報告されている (Minds エビデンスレベル II)²²⁷⁻²²⁹⁾。また、低ナトリウム血症の是正が予後の改善に関連することが示された²³⁰⁾。わが国での第 III 相試験において、バゾプレッシン V2 受容体拮抗薬であるトルバプタンが水利尿により心不全患者の容量負荷を軽減し症状を改善することが示された²³¹⁾。さらに、観察研究であるが、腎機能障害の進行に関与する危険因子が多い患者において、トルバプタンは腎機能障害の進行を抑制することが報告されている²³²⁾。

3.1.2

急性増悪期の水・ナトリウムの管理

まず、尿量と尿中の電解質排泄量を測定して出納を計算しながら治療を行う。心不全の急性増悪期では、前述の機序から論理的には、早期から hANP により腎血行動態の改善と近位尿細管での再吸収を抑制し、同時にループ利尿薬の持続 (または少量頻回) 投与による髄質外層の虚血の阻止を行うことが、腎障害を予防するのに有効と考えられる。hANP の投与による OPCAB を受けた CKD 患者の腎保護作用が報告されている (Minds エビデンスレベル II)²³³⁾。一方、同様の生理作用を有する BNP 製剤は腎機能および予後を悪化させたとする報告がある^{234,235)}。また、腎機能障害を有する急性心不全患者を対象とした前向き研究では、BNP は腎機能を変化させなかったと報告されている^{236,237)}。このような違いの原因は不明であるが、ナトリウム利尿ペプチドの投与による血圧の低下などが関与すると考えられている²³⁸⁾。また、体外循環により体液量を是正する限外濾過法が利尿薬より優れるとの報告があったが²³⁹⁾、最近、腎機能が増悪しつつある急性心不全患者で持続限外濾過法と利尿薬を比較した多施設ランダム化介入試験において、利尿薬に比べ持続限外濾過法は 96 時間後の腎機能の有意な増悪を認め、60 日後の予後改善にはつながらなかったと報告され、持続限外濾過法の有用性は示されなかった²⁴⁰⁾。低用量ドパミンは腎血管拡張と利尿作用があるために、腎不全で用いられてきた。しかし、

酸素動態を改善する作用はなく、長期的な腎保護効果は期待できないとされる²⁴¹⁾。

利尿薬抵抗性の改善のためには、①フロセミドと少量のアルブミンを混ぜてから使用する、②腎血流を増加させる、③アシドーシスを是正する、④利尿薬の分泌に拮抗する薬剤（βラクタム系抗生剤など）の使用を避けるなどの対処が勧められる²⁴²⁾。フロセミドとアルブミンの混注について、8時間までは尿量と尿中ナトリウム排泄量は増加したが、24時間後はコントロール群と有意差がなかったというメタ解析の成績が示されている²⁴³⁾。

3.1.3

慢性期の水・ナトリウムの管理

食塩制限が最も重要である。ただし、RA系阻害薬の服用下では極端な食塩摂取制限により低血圧や低ナトリウム血症を引き起こすので、腎機能、血清および尿中電解質の定期的なチェックと家庭血圧の測定を指導する。

利尿薬はできるだけ長時間作用型を使用するのが望ましく、GFRが30 mL/min/1.73m²以上ならサイアザイド系利尿薬を、30 mL/min/1.73m²未満ならループ利尿薬を使用する。ループ利尿薬のみで体液量がコントロールできないときにはサイアザイド系利尿薬の併用も有効である²⁴⁴⁾。また、定期的に電解質異常に注意することも重要である。ループ利尿薬ではマグネシウム欠乏をきたすことがあり（とくにアルコール常飲者）、低カリウム血症や低カルシウム血症の原因となり、その場合カリウムやカルシウムの補充はあまり有効でなく、マグネシウム補充のみが有効である。また、腎機能障害患者においては、RA系阻害薬は高カリウム血症と腎機能の低下に、β遮断薬、アルドステロン拮抗薬は高カリウム血症に注意する。

標準的な治療を受けている心不全患者にアルドステロン拮抗薬（スピロラクトン 25 mg/日、またはエプレレノン 50 mg/日）を追加投与すると予後が改善することが報告されているが、これは本剤の利尿効果よりも心筋線維化の抑制がおもな効果を発揮しているためと考えられている²⁴⁵⁾。

3.2

造影剤腎症

3.2.1

定義

造影剤投与後72時間以内に血清Cr値が投与前と比して25%以上上昇もしくは0.5 mg/dL以上の上昇を認めた場合、造影剤腎症とする²⁴⁶⁾。

3.2.2

頻度

頻度に関しては報告によって差があるが、腎機能が正常（eGFRで60 mL/min/1.73m²以上）である場合には10%以下と考えられている²⁴⁷⁾。しかしeGFRで60 mL/min/1.73m²未満ではその発症が増加し、かつ複数回に及ぶ場合にはその確率はより増加する^{248,249)}。

3.2.3

危険因子

多くの報告²⁵⁰⁻²⁵⁴⁾から、いくつかの造影剤腎症を起こしやすい危険因子があげられる。そのなかでも基礎疾患としての腎機能障害が最大の危険因子とされており、それらに加えて、高齢者、心不全、高血圧、低アルブミン血症、末梢血管疾患、貧血、糖尿病があげられている。また造影剤はショックの患者に用いた場合も容易に造影剤腎症を起こすとされている。

これらの危険因子をスコアとして算出し、どのくらいの確率で造影剤腎症さらには透析療法が必要とされるに至るかを検討した結果を示した図があり、役立つものと思われる（図8）（MindsエビデンスレベルIVa）²⁵⁴⁾。

この図には記載されていないが、いくつかの薬剤についても言及しておく必要がある。造影剤を使用する際にとくに以下の薬剤を服用しているか否かについて注意を払うことが、いくつかの報告から重要と思われる。

a. 非ステロイド性抗炎症薬

十分なエビデンスはないが、この関連の薬剤を使用している場合には、造影剤腎症になりやすい可能性が指摘されているので、使用を一時中止する（MindsエビデンスレベルII / 推奨グレードC2）^{251,255)}。

b. 降圧薬

降圧薬とくにレニン・アンジオテンシン・アルドステロン阻害薬は危険因子になるという報告と、逆に造影剤腎症を予防するという報告があり、十分な情報が得られていないが^{256,257)}、少なくとも造影剤投与にあたっては中止する必要はないと考えられている（MindsエビデンスレベルIVa）^{256,257)}。

c. 利尿薬

造影剤使用時にループ利尿薬を予防的に投与することにより造影剤腎症の発症が増加することが認められている²⁵⁸⁾。

多くの専門家は利尿薬を造影剤使用の少なくとも24時間前には使用を中止したほうがよいと考えている（MindsエビデンスレベルII / 推奨グレードC2）²⁵⁹⁾。

d. ビグアナイド系糖尿病薬

メトホルミンが造影剤投与後に乳酸性アシドーシスを起こすか否かについては明確な報告はないが、造影前に投

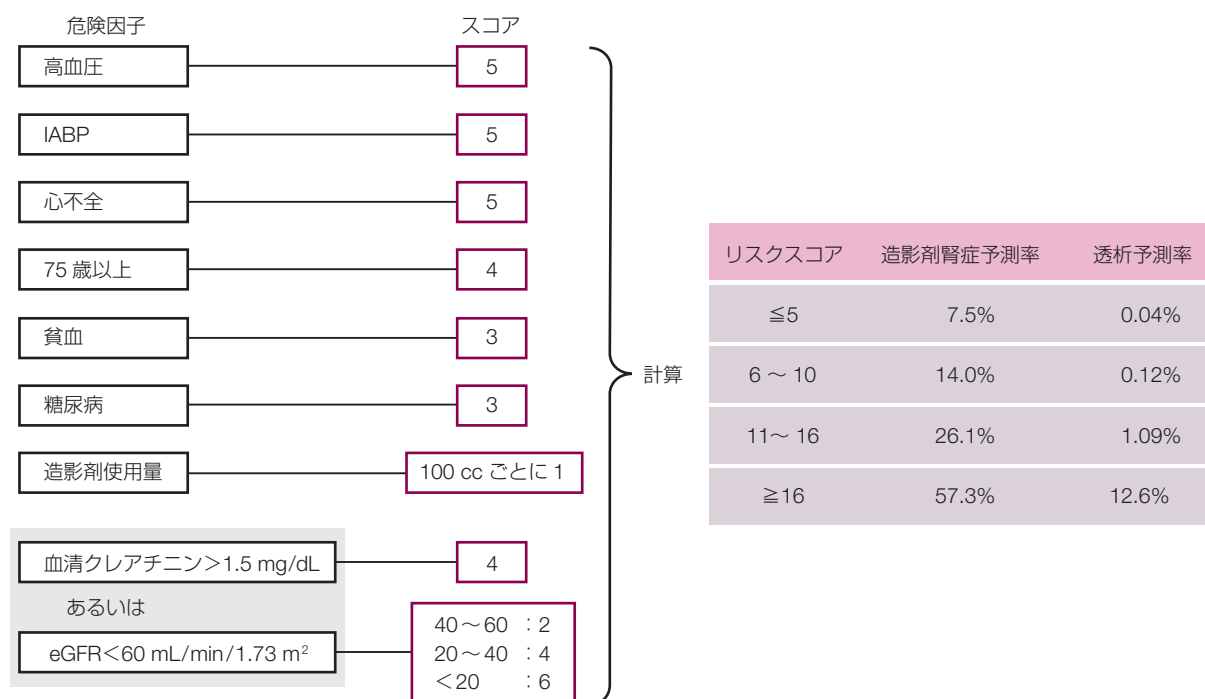


図 8 造影剤による腎症および透析となる危険因子からの予測スコア

IABP：大動脈内バルーンパンピング，eGFR：推定糸球体濾過量 (Mehran R, et al. 2004²⁵⁴) より)

与を中止し，造影後 48 時間は投与を再開しないことが勧められる (Minds エビデンスレベル I / 推奨グレード C2)。日本糖尿病学会のガイドラインによる (<http://www.jds.or.jp/>)。

3.2.4

予防策

現時点で，造影剤腎症の決定的な予防策はないと考えてよい。当然のことであるが，投与量を必要最小限にすることは有効である (Minds エビデンスレベル II / 推奨グレード A^{260,261})。

a. 生理食塩液 (0.9 g 食塩水) と重炭酸ナトリウム液

いくつかの研究成績より，生理食塩液が造影剤腎症の予防に有効であることが報告されている (造影剤投与前後あわせて 6 時間 1 mL/kg/時で行う)^{262,263}。最近では重炭酸ナトリウム (重曹) 輸液は 150 mEq/L の重曹を 3 mL/kg/時で造影前 1 時間，1 mL/kg/時で造影後 6 時間で行うことが一般的である (Minds エビデンスレベル I / 推奨グレード C1)²⁶⁴。

重曹は循環血流量を増加させ，さらに尿をアルカリ化することができるため，酸化ストレスを抑制し，尿細管障害を軽減できると考えられている。ここで重要な点は，重曹は生理食塩液よりも造影剤腎症の発症予防効果が優れているが，透析導入，心不全の発症，死亡に関しては有意差がないとされていることである (Minds エビデンスレベル I / 推奨グレード C1)^{265,266}。

b. 血液透析・濾過

血液透析を造影剤投与後に行うことにより造影剤腎症の発症を軽減するとのエビデンスがないため²⁶⁷⁻²⁷¹，造影剤投与後に血液透析を行うことは推奨しない (Minds エビデンスレベル I / 推奨グレード D)。

c. 他の薬物

N-acetylcysteine が有する抗酸化作用による造影剤腎症の予防効果が期待され多くの研究が行われたが^{272,273}，最近のメタ解析では有効性について否定的な報告が多い (Minds エビデンスレベル I / 推奨グレード C2)^{272,274}。

それ以外に，スタチン (Minds エビデンスレベル III / 推奨グレード C2)²⁷⁵ やアスコルビン酸 (Minds エビデンスレベル III / 推奨グレード C2)²⁷⁶，および hANP (Minds エビデンスレベル II / 推奨グレード D)²⁷⁷ の投与に関しても，明確な有効性は示されていない。

3.3

コレステロール塞栓症

コレステロール塞栓症は英語でも —atheromatous, embolization, cholesterol crystal embolization, athero-embolism— など，いくつかの表現がある。しかし arterio-arterial thromboembolism (大動脈もしくは大きな動脈の動脈硬化性プラークによる thrombus の欠片が末梢に運ばれ，比較的中程度の動脈を閉塞するもの) とは異なっている。

本症は1862年にオランダのPanumにより atheroembolism として初めて記載された。このとき剖検で冠動脈に破裂したアテロームが確認された。最初の報告は、1926年のBensonによる冠動脈の塞栓症3例の報告である²⁷⁸⁾。

1945年にFloryは、大動脈のアテローム性プラークがコレステロール結晶塞栓の元であることを報告した²⁷⁹⁾。その後40年経ってFineらが221例のコレステロール結晶塞栓の症例を報告した²⁸⁰⁾。

3.3.1

疫学

わが国での明確な疫学データは報告されていないが、一般には60歳以上の男性に多いとされている。しかし頻度がどの程度かについては報告によって差がある²⁸¹⁻²⁸⁴⁾。

3.3.2

病態生理

病態生理として以下にあげる6つの項目が重要である^{278,285)}。

1. 大きな動脈（大動脈、内頸動脈、総腸骨動脈）にプラークがある。
2. プラークが破裂する（自然に、外傷で、医療行為により）。
3. プラークの破片が塞栓となる（コレステロール結晶、血小板、フィブリン、石灰化）。
4. 径が100～200 μm の中小動脈に塞栓が詰まる。
5. コレステロール塞栓に対する異物反応あり。
6. 塞栓の機械的閉塞と炎症による臓器障害がみられる。

以上が一つの流れとして起こることが重要である。

まず大動脈の動脈硬化性プラークが形成される。プラークは、細胞の壊れたもの、胞状細胞（マクロファージ）、さまざまな脂質を含んだコレステロール結晶、さらには酸化LDLなどで作られている。この部分がマクロファージの死とともにコレステロールを大量に含んだ物質となって細胞外へと放出されていく。この放出されたものがコレステロール結晶である。プラークが形成されやすい部位としては、①腹部大動脈、②総腸骨動脈、③大腿動脈があげられ、これらの部位がコレステロール塞栓症の主たる供給源となっている。一方、鎖骨下動脈にはほとんどプラークは形成されず、これが上肢にはあまり塞栓症がみられない原因となっている²⁷⁸⁾。

3.3.3

コレステロール結晶を起こしやすい条件

病態生理の項で述べたように何がプラークの破綻を起こすのか、これも報告によってかなりまちまちであるが、①自然に起こることは比較的まれとされており数%、②

心臓および血管のカテーテル5%前後、③心臓および大血管手術10%前後とされている²⁸⁶⁾。動脈硬化性コレステロール塞栓症を起こしやすい条件を表18に示す²⁸⁷⁾。

3.3.4

コレステロール塞栓症による臨床症状（表19）²⁸⁷⁾

コレステロール塞栓症による臨床症状は全身の臓器にさまざまな障害をもたらしてくる²⁸⁸⁾。

a. 皮膚病変²⁸⁹⁾

コレステロール塞栓症が最初に疑われる症状は皮膚の病変であるといっても過言ではない。そのなかで最も多いのが livedo reticularis といわれるもので、紫色に変色した皮膚がみられる。これは皮膚に達している動脈が細くなった結果起こり、壊疽や潰瘍病変を形成する。これに次いで有名なのが blue toe といわれるもので²⁹⁰⁾、コレステロール塞栓症以外にもみられる。血管炎、抗リン脂質抗体症候群、心内膜炎、真性多血症でも同様な病変がみられ、通常は非対称であることが多い。

b. 病変²⁸⁶⁾

コレステロール塞栓によって引き起こされる腎病変はアテローム塞栓性腎ともいわれており、弓状および葉間動脈にコレステロール塞栓が認められることが多い。腎臓に

表18 動脈硬化性コレステロール塞栓症を起こしやすい条件

- 男性
- 60歳以上
- 高血圧
- 喫煙
- 糖尿病
- CRP 高値
- 動脈硬化性血管疾患
 - 虚血性心疾患
 - 脳血管障害
 - 腹部動脈瘤
 - 末梢血管疾患
 - 虚血性腎症

CRP：C反応性蛋白
(Liew YP, et al. 2005²⁸⁷⁾ より)

表19 コレステロール塞栓症の臨床症状

腎臓	急性、亜急性、慢性腎不全 抵抗性高血圧、腎梗塞
皮膚	Livedo reticularis, blue toe, 潰瘍と壊疽、紫斑
消化管	腹痛、消化管出血、虚血、梗塞、閉塞 脾炎、胆嚢炎、肝機能異常、脾梗塞
心臓	心筋虚血、心筋梗塞
中枢神経	一過性脳虚血、眼前暗黒、精神症状 脳梗塞、脊髄梗塞
眼	網膜動脈塞栓、hollenhorst plaque
全身症状	発熱、体重減少、筋肉痛、脱力、食欲不振

(Liew YP, et al. 2005²⁸⁷⁾ より)

コレステロール塞栓が起こると血清 Cr 値の上昇（GFR の低下）と 1 g 前後の蛋白尿が認められる。血清 Cr 値が急上昇し急性腎障害となる症例や、血清 Cr 値上昇は緩徐でも血液浄化療法が必要とされるような症例では、一般に生命予後が悪いとされている。

c. 消化管²⁹¹⁾

消化管に分布する血管にコレステロール塞栓が詰まると一般に消化管の粘膜表面に潰瘍が形成されるが、しばしば病変が軽微であるために内視鏡検査でも、時に見落とされることがあるとされている。時には偽ポリープが形成され、大量出血や穿孔も引き起こされることがある。

d. 脾臓・胆嚢²⁹²⁾

脾臓や胆嚢に分布している血管にコレステロール塞栓が詰まると、急性脾炎や胆嚢炎という形の臨床症状が認められる。

e. 中枢神経系²⁹³⁾

コレステロール塞栓がシャワーのように飛び散り脳全体にびまん性の障害を引き起こすことが多く、特定の神経機能障害よりも錯乱や記憶喪失といった症状がみられることが多い。

f. 眼症状

網膜動脈にコレステロール塞栓が生じると眼前暗黒がみられることがある。これは眼底所見上 Hollenhorst プラーク（コレステロール塞栓）として知られている。

g. 異常検査所見

特異的な所見はないが、貧血、白血球増多、血小板減少、炎症マーカー [C 反応性蛋白 (C-reactive protein; CRP)、赤沈] の上昇がみられる。

好酸球増多症はしばしば急性期にみられる^{294,295)}。通常、慢性期においてはあまりみられない。血清アミラーゼの上昇がみられる場合には脾炎を、アルカリフォスファターゼの上昇がみられる場合には胆嚢炎を、クレアチンフォスフォキナーゼの上昇がみられる場合には筋肉炎などをそれぞれ疑う必要がある。

h. 診断

本症の場合には、診断はまず本症を疑うことからスタートするといっても過言ではない。動脈硬化病変を有している 60 歳以上の男性が心血管系の手術や造影剤検査を受けた後に、腎障害の出現、皮膚の症状 (blue toe や livedo reticularis) が認められたときには、本症を強く疑うことが必要である^{289,290)}。

皮膚生検は腎生検と比較して安全であり、得られる情報も腎生検に匹敵するとされている (Minds エビデンスレベル II / 推奨グレード B)^{286,289)}。

急性期には全身症状も比較的多くみられるが、慢性期に

入るとほとんど症状が消失し、腎機能障害のみが進行することがある。このような場合に腎生検は有用な検査である。腎機能障害を主たる症状として発症している場合には、鑑別診断としては造影剤腎症、血管炎、薬剤性間質性腎炎、心内膜炎があげられる。造影剤腎症では血清 Cr 値は造影剤検査終了後ただちに上昇し、数日間でピークに達し、その後下降し始める。血管炎では変形赤血球や顆粒円柱などの糸球体腎炎の所見が認められる。薬剤性間質性腎炎では薬剤の既往が重要なポイントとなる。また、低補体血症がある場合は心内膜炎を除外診断することが重要であり、心エコー検査を行い心病変の有無を確認することが大切である。

i. 治療²⁹⁶⁻²⁹⁹⁾

現時点では決定的な治療はないといっても過言ではない。治療法としては予防的あるいは支持療法にとどまっている³⁰⁰⁾。

1. 虚血の範囲を拡大しない。
 2. コレステロール塞栓の再発を防ぐ。
- 1, 2 の目的で現実的にできることは、
- i. 抗凝固薬を中止する (Minds エビデンスレベル II / 推奨グレード C1)³⁰⁰⁾。
 - ii. 高血圧および心不全をできる限り改善する。
 - iii. 副腎皮質ステロイドホルモンの効果はない (Minds エビデンスレベル III / 推奨グレード C2)²⁸⁶⁾。
 - iv. スタチンはコレステロール塞栓症による腎機能低下を抑制するとの報告がある (Minds エビデンスレベル III / 推奨グレード C1)²⁸⁶⁾。
 - v. 体液過剰や尿毒症の症状がある場合には、積極的に透析療法を行う。しかし、どの時点で透析療法を導入すればよいのかについては十分な検討は行われていない。

いくつかの試みとして報告されているもの

① 副腎皮質ステロイドホルモン (Minds エビデンスレベル IVa / 推奨グレード C2)³⁰¹⁾

少量 (0.3 mg/kg) のステロイドの投与により再発したコレステロール塞栓症の患者では、症状が改善し栄養状態もよくなったとする報告がある³⁰¹⁾。逆に、ほとんどステロイドは効果がないとする報告もある²⁸⁰⁾。前向き検討でも、ステロイドはほとんど患者の予後を変えないとする報告がなされている²⁸⁶⁾。

② スタチン (Minds エビデンスレベル IVa / 推奨グレード C1)^{286,302)}

前向き検討で、スタチンの投与は透析導入のリスクを回避する傾向にあるとの報告がある^{282,302)}。さらに比較的大規模の前向き試験でも、同様な報告がされている²⁸⁶⁾。スタチンの効果としては、プラークの安定化と脂質が下降

することにより抗炎症反応効果をもたらすことが機序としてあげられている。このプラークの安定化は実際、コレステロール塞栓を抑制するのに有効と考えられる。

③外科的プラーク除去術（Minds エビデンスレベル IVa / 推奨グレード C2）³⁰³⁾

外科的にプラークを除去することにより、コレステロール塞栓の発生源を取り除くことは理論的には効果があるが、実際にどの部位がコレステロール塞栓の発症部位かを決定するのは難しいので、この除去も簡単というわけにはいかない。しかし、もしプラークの部位を同定でき、かつ腎動脈よりも下部にプラークがある場合には、腎臓に致命的な障害を起こす可能性がないので、一つの選択肢としてよいとする報告もある³⁰³⁾。

④抗血小板療法（Minds エビデンスレベル IVa / 推奨グレード C2）³⁰⁴⁾

抗血小板療法が有効か否かについての十分な報告はないが、有効である可能性は残されている。

⑤抗凝固療法（Minds エビデンスレベル IVa / 推奨グレード C2）^{288,304-307)}

抗凝固療法はコレステロール塞栓を悪化させることが知られているので、一般には行うべきではないとされている。しかし、たとえば機械弁が挿入されていたり、重篤な AF がある場合には抗凝固療法を中止すべきではないと考えられる^{288,304-307)}。

⑥透析（Minds エビデンスレベル IVa / 推奨グレード C1）^{308,309)}

透析治療はコレステロール塞栓症の直接的治療とはならないが、急性腎傷害や急性肺水腫など重篤な状態に陥ったときには有効であるのは当然である^{308,309)}。

3.4

チアノーゼ性腎症

小児心疾患に合併する腎症として最も重要なものにチアノーゼ性腎症（cyanotic nephropathy）があげられる。チアノーゼ性腎症はチアノーゼ性先天性心疾患（cyanotic congenital heart disease）に高率に合併する腎障害である。近年チアノーゼ性先天性心疾患の長期生存例が増加するにつれて、本症に伴う腎合併症の問題が顕在化してきた。10歳までに根治できなかったチアノーゼ性先天性心疾患では70%以上に蛋白尿、腎機能障害を発症するという報告があり³¹⁰⁾、チアノーゼ性腎症は年長児や成人のチアノーゼ性先天性心疾患の予後を左右する合併症として重要である。

病因としては、多血症に伴う粘稠度の高い血液が糸球体係蹄を通過することによって生じる shear stress が、糸球体毛細血管の拡張や血管新生を促し糸球体腫大をきたすことと考えられている³¹¹⁾。近年の報告もおおむねその仮説を支持するものである³¹²⁻³¹⁴⁾。

本症の症状は、進行性の蛋白尿、血液生化学検査上の腎機能障害という非特異的なものであるが、ESRD に進行することもある³¹⁵⁾。高尿酸血症を伴うことが多いが、これは心不全に対する水分制限や利尿剤投与の影響の可能性もある。年少児において、腎機能障害に先立って、尿細管機能障害が出現するとの報告がある³¹⁶⁾。

本症に対して ACE 阻害薬、部分交換輸血、瀉血が有効であったとの報告があるが³¹⁷⁻³²⁰⁾、その有効性、安全性を示した臨床試験はなく、本質的には原疾患の治療以外に治療法はない。逆に、原疾患の治療によって腎症状も改善するとの報告がある³¹³⁾。

4.

腎疾患と心疾患との関わり：病態と治療

CKD 患者は高血圧、血圧の日内変動の異常などの CVD の危険因子を高頻度に合併し、心血管事故のリスクが高い。循環器疾患をもつ患者の CKD の早期発見のため、すべての患者で検尿と eGFR の算出を行う。尿蛋白は尿蛋白/尿 Cr 比（g/g・Cr）で評価する。糖尿病合併の場合は尿アルブミンを尿 Cr の比（g/g・Cr）で評価する。

循環器疾患をもつ CKD 患者の治療は集学的に行うべきであり、血圧、脂質、貧血、電解質などを最適状態に管理することが重要である。高血圧を合併する CKD 患者で糖尿病がある場合の降圧目標は、アルブミン尿の有無にかかわらず 130/80mmHg 未満である。糖尿病がない場合で蛋白尿がある場合は 130/80mmHg 未満、蛋白尿がない場合は 140/90mmHg 未満の降圧を目指す。降圧薬は糖尿病・蛋白尿がともにない場合以外、RA 系阻害薬が第一選択となる¹⁸⁷⁾。以下、循環器疾患合併 CKD の重要な疾患について解説する。

4.1

糖尿病性腎症

4.1.1

定義

狭義の糖尿病性腎症は、長期間の高血糖状態により引き起こされる細小血管障害の一つであり、糸球体係蹄を中心とする血管の障害によりアルブミン尿（尿蛋白）をきたし、やがて腎機能低下、高血圧、浮腫を合併する病態と定義される³²¹⁾。腎生検で確定診断されることが少ないため、糖尿病患者に微量アルブミン尿がみられた場合、糖尿病性腎症とし、以後腎代替療法が必要な状態までの幅広い範囲をさすことが多い³²²⁾。一方、糖尿病に合併する腎障害を糖尿病

合併腎症（diabetic kidney disease）とすることもあり，この場合には糖尿病性腎症だけでなく動脈硬化病変や虚血性腎症も含まれることとなる³²³⁾．実際，糖尿病患者に尿蛋白が認められた場合に行われた腎生検で病理学的に糖尿病性腎症と診断されるのは3分の2にすぎず，原発性糸球体腎炎，腎硬化症などが尿蛋白の原因であることもある．

日本糖尿病学会と日本腎臓学会の糖尿病性腎症合同委員会によって作成された新しい糖尿病性腎症の病期分類を表20に示す³²¹⁾．

4.1.2

診断

糖尿病患者に蛋白尿，微量アルブミン尿が認められても糖尿病性腎症とは確定できない³²⁴⁾．確定診断は腎生検である．糖尿病性腎症にみられる滲出性病変や結節性病変が腎生検標本に認められれば，確定診断がつけられる．この糸球体病変に加えて，細動脈の増殖や硝子様変性は一つの大きな特徴である．しかし，すべてのアルブミン尿を有する糖尿病患者に腎生検をすることはできない．

実臨床では糖尿病発症5年以上経過しており，微量アル

ブミン尿が持続することが診断のポイントとなる（表21）³²⁵⁾．網膜症が先行もしくは並行して出現している症例では，糖尿病性腎症を発症している可能性が高くなる．

4.1.3

微量アルブミン尿

糖尿病性腎症において微量アルブミン尿が出現してくることは腎臓の組織所見からみれば，すでにメサンギウム基質の増加が広汎に認められ，細動脈硬化症もみられる状態である．しかし，臨床では微量アルブミン尿（30～299 mg/g・Cr）の存在により，早期腎症と診断される（表21）³²⁵⁾．微量アルブミン尿はCVDと密接に関連し³²⁶⁾，CVDの危険因子である．治療による微量アルブミン尿の減少は心血管系病変のリスク減少につながる³²⁷⁾．

4.1.4

GFR decliner

正常アルブミン尿，あるいは微量アルブミン尿のレベルでGFRが低下し，アルブミン尿の増加をみないまま腎不全に至る症例がある．これをGFR declinerという³²⁸⁾．eGFR 4%/年以上の低下と定義すると，日本人の2型糖尿病患者の約30%がGFR declinerであるとされる³²⁹⁾．

4.1.5

治療

a. 血糖コントロール

糖尿病の治療は，血糖コントロールが重要である．HbA1c（hemoglobin A1c：ヘモグロビン A1c）7.0%未満（NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program）を目標として治療する．糖尿病性腎症は病期が進むと経口糖尿病薬は禁忌になるものが多いため，注意を要する．腎機能に応じた経口糖尿病薬の使用制限について表22にまとめた．

早期腎症では，必要に応じてインスリン治療を含めた，厳格な血糖コントロールが腎症の進展を抑制する（Minds

表20 糖尿病性腎症病期分類（改訂）^{注1}

病期	尿アルブミン値 (mg/g・Cr) あるいは 尿蛋白値 (g/g・Cr)	GFR (eGFR) (mL/min/1.73m ²)
第1期 (腎症前期)	正常アルブミン尿 (30 未満)	30 以上 ^{注2}
第2期 (早期腎症期)	微量アルブミン尿 (30～299) ^{注3}	30 以上
第3期 (顕性腎症期)	顕性アルブミン尿 (300 以上) あるいは 持続性蛋白尿 (0.5 以上)	30 以上 ^{注4}
第4期 (腎不全期)	問わない ^{注5}	30 未満
第5期 (透析療法期)	透析療法中	

^{注1}：糖尿病腎症は必ずしも第1期から順次第5期まで進行するものではない．本分類は，厚生労働省研究班の成績に基づき予後（腎，心血管，総死亡）を勘案した分類である．

^{注2}：GFR 60 mL/min/1.73 m² 未満の症例はCKD（慢性腎臓病）に該当し，糖尿病腎症以外の原因が存在しうするため，他の腎臓病との鑑別診断が必要である．

^{注3}：微量アルブミン尿を認めた症例では，糖尿病腎症早期診断基準に従って鑑別診断を行ったうえで，早期腎症と診断する．

^{注4}：顕性アルブミン尿の症例では，GFR 60 mL/min/1.73 m² 未満からGFRの低下に伴い腎イベント（eGFRの半減，透析導入）が増加するため，注意が必要である．

^{注5}：GFR 30 mL/min/1.73 m² 未満の症例は，尿アルブミン値あるいは尿蛋白値にかかわらず，腎不全期に分類される．しかし，とくに正常アルブミン尿・微量アルブミン尿の場合は，糖尿病腎症以外の腎臓病との鑑別診断が必要である．

Cr：クレアチニン，(e) GFR：（推定）糸球体濾過量（糖尿病治療ガイド2014-2015³²¹⁾より）

表21 糖尿病腎症早期診断基準：「微量アルブミン尿」の基準

1 測定対象	尿蛋白陰性が陽性（+1程度）の糖尿病患者
2 必須事項	
尿中アルブミン値	30～299 mg/g・Cr 3回測定中2回以上
3 参考事項	
尿中アルブミン排出率	30～299 mg/24 hr または 20～199 μg/min
尿中Ⅳ型コラーゲン値	7～8 μg/g・Cr以上
腎サイズ	腎肥大

Cr：クレアチニン

（科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013³²⁵⁾より）

表 22 糖尿病薬と腎機能低下による禁忌

糖尿病薬	一般名	GFR 59 ～ 45	GFR 44 ～ 30	GFR 29 ～ 15	GFR < 15
SU	グリメピリド	慎重投与		禁忌	
	グリクラジド	慎重投与		禁忌	
グリニド	レパグリニド	通常量		慎重投与	
	ナテグリニド	慎重投与	禁忌		
	ミチグリニド	通常量		慎重投与	
ビグアナイド	メトホルミン	慎重投与		禁忌	
チアゾリジン系	ピオグリタゾン	慎重投与		禁忌	
DPP-4 阻害薬	シタグリブチン	GFR 50 未満は 25 mg に減量, 最大 50 mg		12.5 mg に減量, 最大 25 mg	
	ビルダグリブチン	50 mg に減量			
	アログリブチン	12.5 mg に減量		6.25 mg に減量	
	リナグリブチン	通常量			
	テネリグリブチン	通常量			
	アナグリブチン	通常量		100 mg に減量	
	サキサグリブチン	GFR 50 未満は 2.5 mg に減量			
GLP-1 アナログ	リラグルチド	通常量			
	エキセナチド	通常量		禁忌	
α グルコシダーゼ阻害薬	アカルボース	通常量			
	ボグリボース	通常量			
	ミグリトール	通常量		慎重投与	
SGLT-2 阻害薬	イブラグリフロジン	通常量 ただし高度腎機能低下患者では効果が低いため使用しない			
	ダパグリフロジン				
	ルセオグリフロジン				
	トホグリフロジン				
	カナグリフロジン				
インスリン		通常量	適宜減量		

GFR：糸球体濾過量，SU：スルホニル尿素，DPP：ジペプチジルペプチダーゼ，GLP：ヒトグルカゴン様ペプチド，SGLT：ナトリウム依存性グルコース共輸送体

エビデンスレベル II / 推奨グレード B^{330,331)}。HbA1c、空腹時血糖、必要に応じて食後 2 時間の血糖あるいは 1 日のうち 3 回食前食後に血糖を測定する。CKD 重症度分類ステージ G3b 以上の進行した状態では、厳格な血糖コントロールによる腎症の進行抑制のエビデンスがないため、より緩やかな血糖管理を行い、とくに低血糖に注意する。ビグアナイドは乳酸アシドーシスのリスクが高くなるため、ステージ G3b では減量が必要であり、G4 以上は禁忌である。

b. 血圧コントロール

糖尿病患者の降圧目標は 2007 年の ESH/ESC (European Society of Hypertension：欧州高血圧学会 / European Society of Cardiology：欧州心臓病学会) ガイドラインや 2009 年の日本高血圧学会の高血圧治療ガイドラインでは 130/80 mmHg 未満であり、糖尿病性腎症においても降圧目標は一般の糖尿病を有しない高血圧と異なり、より低い降圧目標 130/80 mmHg 未満とされてきた^{332,333)}。しかし、2010 年に発表された ACCORD-BP (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes blood pressure trial) の結果、収縮期血圧 120 mmHg 未満を目指した強化治療群と 140 mmHg 未満を目指した通常治療群において、心血

管複合エンドポイントに差がなかったこと³³⁴⁾、および糖尿病患者のメタ解析の結果においても 130/80 mmHg 未満に降圧することの根拠が見いだせないこと³³⁵⁾から、ADA (American Diabetes Association：米国糖尿病学会) のガイドラインでは、糖尿病患者の降圧目標は 140/80 mmHg³³⁶⁾、ESH/ESC のガイドラインでも 140/85 mmHg に緩和された³³⁷⁾。しかし、ACCORD-BP において脳卒中の発症は強化治療群で有意に減少したことが示されている³³⁴⁾。また、糖尿病患者のメタ解析においても、収縮期血圧 130 mmHg に厳格に治療することが 135 mmHg 未満に治療するよりも脳卒中発症を抑制することが示されている³³⁵⁾。さらに、わが国の研究で家庭血圧を 125/75 mmHg 未満に厳格に治療することにより、臓器障害発症を抑制することが示された³³⁸⁾。これらの結果および、わが国においては心疾患に比較して脳卒中の発症頻度が高いことから、2014 年の高血圧治療ガイドラインでは、糖尿病患者および糖尿病性腎症患者の降圧目標は 130/80 mmHg 未満と決定された¹⁸⁷⁾。

しかし、50 歳以上の高血圧患者を対象とした INVEST (INternational VErapamil SR Trandolapril Study) の糖尿病コホートの成績では、130～140 mmHg の標準管理群は

140 mmHg 以上の管理不良群より心血管イベントは少ないが、130 mmHg 未満まで降圧した厳格管理群と差を認めなかった³³⁹⁾。また、厳格管理群で標準治療群と比較して死亡率が上昇する傾向を示した。すなわち、高齢者においては腎症を抑制する降圧値が、必ずしも虚血性心疾患に対して適切な降圧目標ではないこともあり、患者個々により臓器虚血に至らないように注意深く診ながら降圧することが重要である。

c. RA 系阻害薬

RA 系阻害薬は糖尿病患者の腎症発症を抑制する^{340,341)}。また、微量アルブミン尿、尿蛋白を減少させ、ひいては腎障害の進行を防ぐ（**Minds エビデンスレベル I / 推奨グレード A**）³⁴²⁻³⁴⁴⁾。しかし RA 系阻害薬を用いたとしても降圧が十分になされなければ、アルブミン尿や蛋白尿を十分には減少させることができない^{345,346)}。糖尿病性腎症の治療に ACE 阻害薬と ARB のいずれがよいかは結論がつけられていない^{347,348)}。使用法は少量から開始し、アルブミン尿、あるいは蛋白尿の減少効果をみる。この際、血清 Cr 値が 30% 以下の上昇の範囲にあることを確認しながら、RA 系阻害薬の用量を調節してアルブミン尿または蛋白尿をできるだけ減少させる^{327,349)}。ACE 阻害薬と ARB^{350,351)}、アリスキレンと ARB の併用³⁵²⁾ など、2 剤めの RA 系阻害薬の追加は、プラセボ追加に比較して CVD の発症や糖尿病性腎症を改善することは示されなかった。すなわち、RA 系阻害薬 2 種類の併用により降圧を強化することはできても、腎症進展抑制や CVD 抑制には有効性がないことが示された。また高カリウム血症（血清カリウム値で 5.5 mEq/L 以上）の出現にも注意が必要である。

d. 脂質のコントロール

脂質のコントロールも重要であり、血糖、血圧とともにコントロールすることで微小血管障害、大血管障害をともに減少させることができる^{353,354)}。糖尿病性腎症における到達目標値は大規模研究で示されていないが、LDL コレステロールは 100 mg/dL 以下、中性脂肪は 150 mg/dL 以下と考えられる³⁵⁵⁾。一方、最近出版された KDIGO ガイドラインでは、スタチンの CVD 発症抑制については確立しているとし、透析を受けていないすべての CKD 患者にスタチンを投与することを推奨している³⁵⁶⁾。しかし、LDL の到達目標を設定する必要はなく、LDL を測定することは推奨していない³⁵⁶⁾。

e. 蛋白質摂取制限

どの程度蛋白質摂取制限をするのかについては十分な検討は少ないが、日本糖尿病学会・日本腎臓学会・日本透析医学会による糖尿病性腎症合同委員会では、CKD ステージ G3a は 0.8～1.0 g/kg 標準体重/日、GFR < 30 mL/

min/1.73 m² のステージ G3b～G5 は、0.6～0.8 g/kg 標準体重/日の蛋白質摂取制限を推奨している³⁵⁷⁾。

f. 糖尿病性腎症患者の冠動脈病変の治療

糖尿病性腎症の CVD は多岐にわたる。糖尿病性腎症は粥状動脈硬化症を伴うことも多く、また高血圧も合併することが多い。したがって、心筋梗塞、脳梗塞、心不全、脳出血、さらに末梢動脈疾患などあらゆるかたちの CVD が認められる。さらに、心筋梗塞の既往歴がある場合には心筋梗塞や脳梗塞などの二次疾患を起こすこともあり、十分な注意が必要である。

冠動脈疾患においては現在、薬物治療のほか、PCI、CABG があげられている。糖尿病性腎症では病期によってどの治療が適切かは異なる。「3.2 造影剤腎症」の項（41 頁を参照）でも述べられているが、糖尿病や腎機能障害は造影剤腎症の発症要因として重要視されている²⁵⁴⁾。PCI では造影剤が使用されること、また CABG では麻酔や手術による侵襲が腎機能障害を引き起こすことなどがあり³⁵⁸⁾、進行した CKD 患者では両者ともにそれぞれ問題を有している。また糖尿病性腎症では、一般に顕性アルブミン尿が出現してから透析導入までの期間が 5 年前後とされていること、また透析導入前にしばしば心血管事故を起こしやすいとされていることから^{322,359)}、どの治療法がどの病期に最も適しているかは決定しがたい。糖尿病性腎症患者の PCI 後 2 年間の総死亡を顕性蛋白尿の有無により比較検討すると、蛋白尿なし群での 9.1% に対し、蛋白尿あり群では 20.3%、さらにネフローゼ症候群を呈した状態では 43.1% になると報告されている³⁶⁰⁾。透析を行っている糖尿病性腎症患者で PCI と CABG を比較した成績では 3 年間の死亡率に差異はないが（PCI: 18.8% vs. CABG: 19.2%）、副作用で PCI が CABG を大きく上回る（47.9% vs. 21.2%）、再狭窄率が多いこと（12.5% vs. 1.9%）が報告されている³⁶¹⁾。また糖尿病性腎症と非糖尿病性腎症とを分けていないが、前者を 50% 以上含む患者での薬物治療と PCI の RCT では、5 年生存率は PCI の 48.4% に対して薬物治療では 19.3% であったとの報告が、わが国から出されている³⁶²⁾。多枝病変の糖尿病患者では、メタ解析の結果、CABG のほうが PCI よりも生存率を改善し、心血管事故を低下させることが報告されている（5 年間の全死亡、心筋梗塞、脳卒中、再血行再建術からなる複合エンドポイントの発現が CABG 18.7%、PCI 26.6%、 $p < 0.005$ ）³⁶³⁾。糖尿病性腎症は CVD のなかでは大きな問題であり、より適切な治療の選択には臨床現場での循環器医と腎臓内科医、透析医との密接な連携による適切な個々への対応が勧められる。

4.2

虚血性腎症 / 腎動脈狭窄

虚血性腎症とは虚血による腎障害で、狭義には腎血管の粥状硬化性腎動脈狭窄（atherosclerotic renal artery stenosis; ARAS）に基づいた腎機能障害と定義される。わが国ではこの疾患概念や診断名が定着していないため、大半が腎硬化症と誤って診断され、見逃されている可能性が高い。冠動脈疾患など動脈硬化性疾患を有する高齢者では合併率が高いと推定される可逆性を秘めており、また生命予後がきわめて不良で透析に導入される患者の16%には腎動脈狭窄（renal artery stenosis; RAS）があるとされる³⁶⁴⁾ことから、早期治療により腎不全に至らせないことが重要である。

4.2.1

診断手順

RASや虚血性腎症の診断に関して、感度の高いスクリーニング法がないと同時に、所見がなければ完全に否定できる特異度の高い非観血的検査がない。したがって、リスクの高い集団を特定し、そのうえで最終的には血管造影に頼らざるをえない。高リスク集団を疑わせる最も有力な情報は臨床像から得られる〔ACC（American College of Cardiology）/AHAガイドライン〕（図9、10）³⁶⁵⁾。

反復性の急性左心不全、とくに収縮能の保持された拡張不全では本症を強く疑うべきである。50歳以上で心筋梗塞や脳卒中を合併する集団では、粥状硬化に基づいたRASを合併する頻度が日本人でも欧米人とほぼ同様に高いと報告されている^{366,367)}。高血圧や蛋白尿、腎機能障害があればさらに確率は高くなる。RASを疑った場合のた

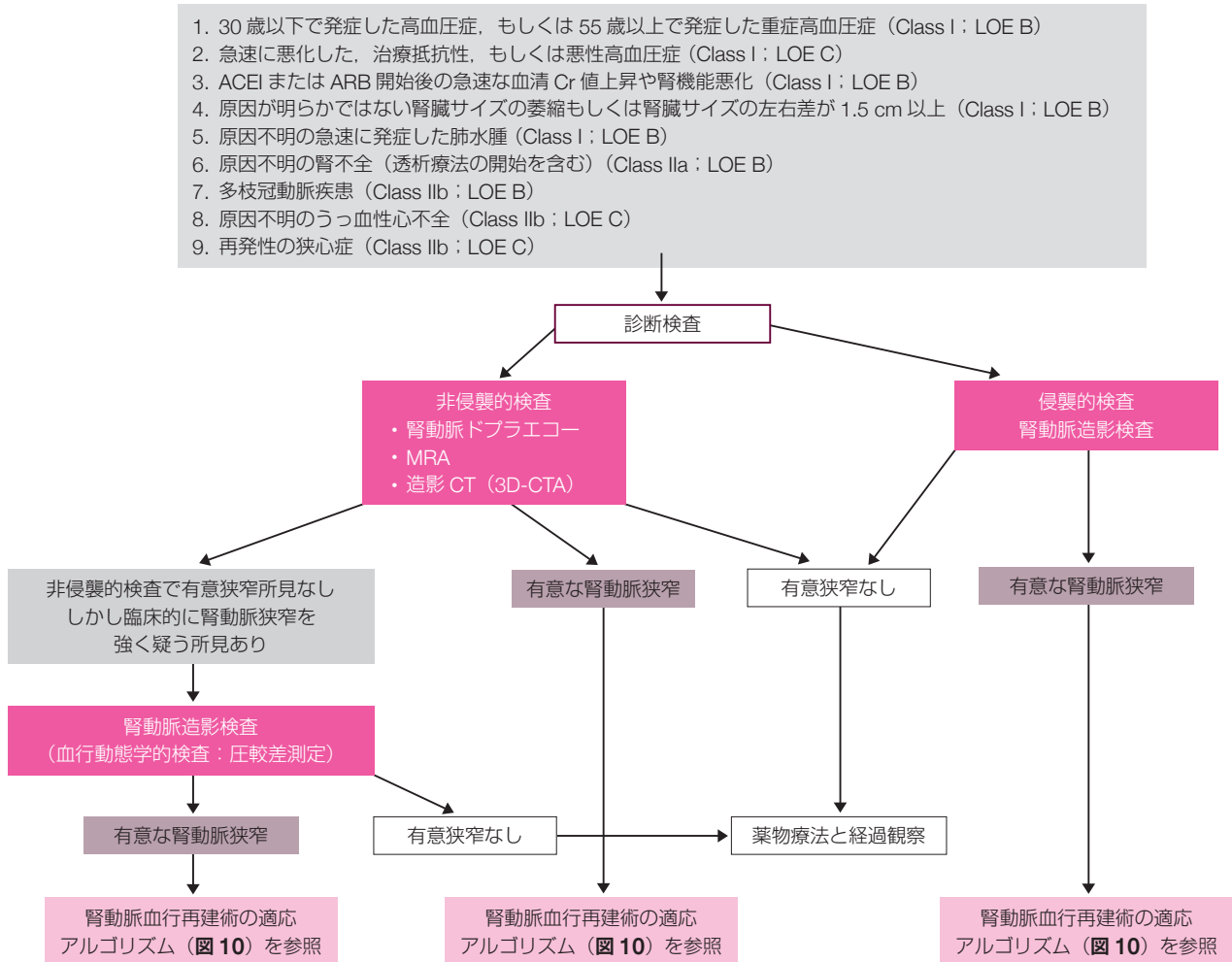


図9 腎動脈狭窄症を疑う臨床所見と診断アルゴリズム

LOE：エビデンスレベル，ACEI：アンジオテンシン変換酵素阻害薬，ARB：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬，Cr：クレアチニン，MRA：核磁気共鳴血管造影，CT：コンピュータ断層撮影，3D-CTA：三次元コンピュータ断層血管造影（Hirsch AT, et al. 2006³⁶⁵⁾より引用，一部改変）

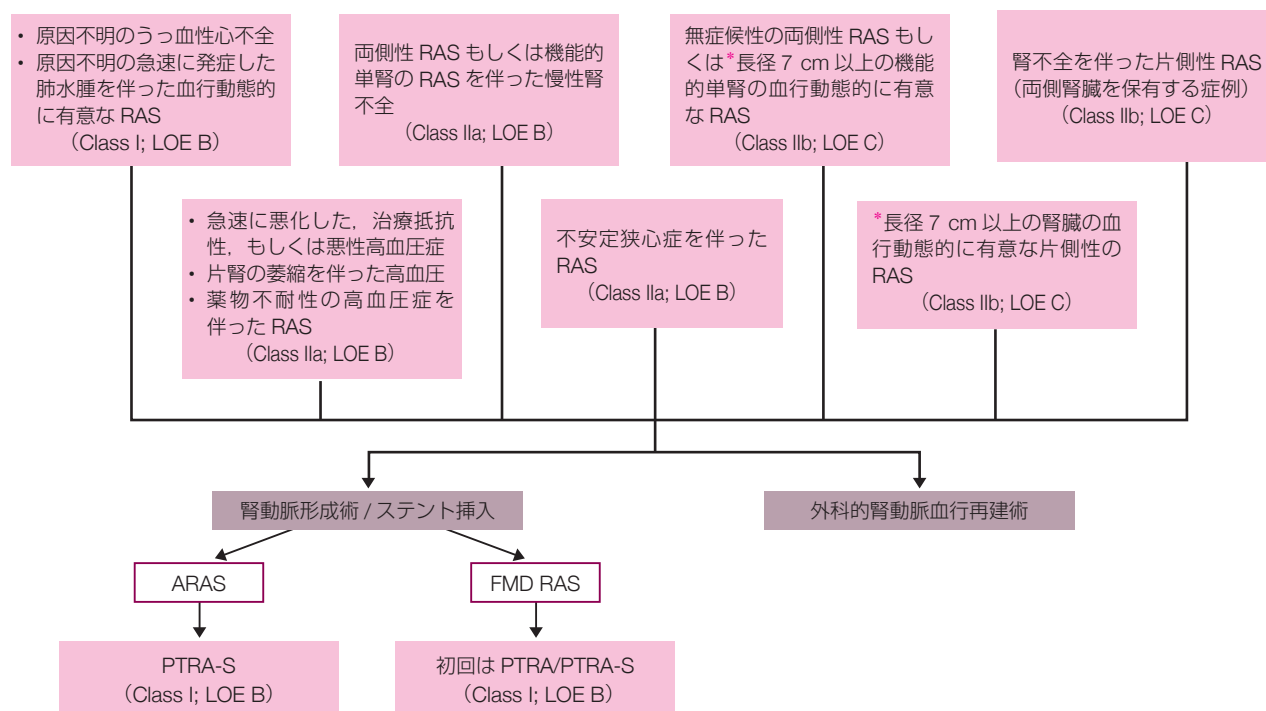


図 10 腎動脈血行再建術の適応アルゴリズム

RAS：腎動脈狭窄症，LOE：エビデンスレベル，ARAS：粥状硬化性腎動脈狭窄症，FMD：線維筋性異形成，PTRA：経皮的腎動脈形成術，PTRA-S：血管内ステント挿入を伴う経皮的腎動脈形成術

*：原著では“viable kidney: (機能的に) 生存している可能性のある腎臓”と記載され，注釈で“Viable means kidney linear length greater than 7 cm.”と記述されている。

(Hirsch AT, et al. 2006³⁶⁵) より引用。一部改変)

めの検査を図 11 に示した³⁶⁸⁾。RAS のスクリーニングとしては，まず侵襲性の少ない腎血流ドプラ検査が，さらに腎機能に応じて造影剤を用いたコンピュータ断層血管造影 (computed tomography angiography; CTA) および MRA が有用である。狭窄の機能的有意性が示唆されるときには，デジタルサブトラクション血管造影 (digital subtraction angiography; DSA) にて確定診断し，適応があれば，引き続き，経皮経管血管形成術およびステント挿入を行う。造影剤腎症や腎動脈塞栓症には注意する。機能的に有意な狭窄は①狭窄率が 50～70% で，かつ収縮期圧較差 20 mmHg 以上（あるいは平均血圧較差 10 mmHg 以上），②狭窄率 70% 以上と定義され³⁶⁹⁾，これを満たせば血行再建術を考慮する。

しかし腎機能障害を起こしている患者も多く，腎機能が悪化している場合，造影剤腎症に対する注意が必要である²⁴⁶⁾。また MRA に用いるガドリニウムが腎機能障害患者で蓄積して全身の線維化をきたし，時に致死的になることが報告された³⁷⁰⁾。

したがって， $30 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (CKD ステージ G3a, G3b) の患者の場合には利益と危険性を慎重に検討し，造影剤を最小量使用する。ヨード造影剤で

は患者の造影剤腎症のリスクを把握し，患者に十分なインフォームドコンセントを行い，補液などの予防措置を行う²⁴⁶⁾。また，ガドリニウム製剤は最小限の用量を使用する³⁷¹⁾。

$\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (CKD ステージ G4, G5) の患者の場合には，ヨード造影剤は原則使用しない。ただし臨床で造影剤投与が不可欠と判断される患者で，やむをえずヨード造影剤を投与する際には，使用に関するガイドライン²⁴⁶⁾に準じた措置を講じたいうで検査や手技を行う。また，ガドリニウム製剤は nephrogenic systemic fibrosis (腎性全身性線維症) 発症を考慮し全例で使用できない。

4.2.2

管理指針

内科的治療と血行再建を比較すると，全体としては血行再建のほうが血圧コントロールおよび腎機能保持の両面で優れているが，その差は予想外に小さい^{372,373)}。いずれの前向き研究も単独では優位性を証明できず，メタ解析で初めて優位性が明らかになる程度でしかない。患者群のなかに血行再建により血圧コントロールや腎機能が改善する症例が存在するが，無効な症例も明らかに存在する。逆に，内科的治療でも両者を十分にコントロールできる症例

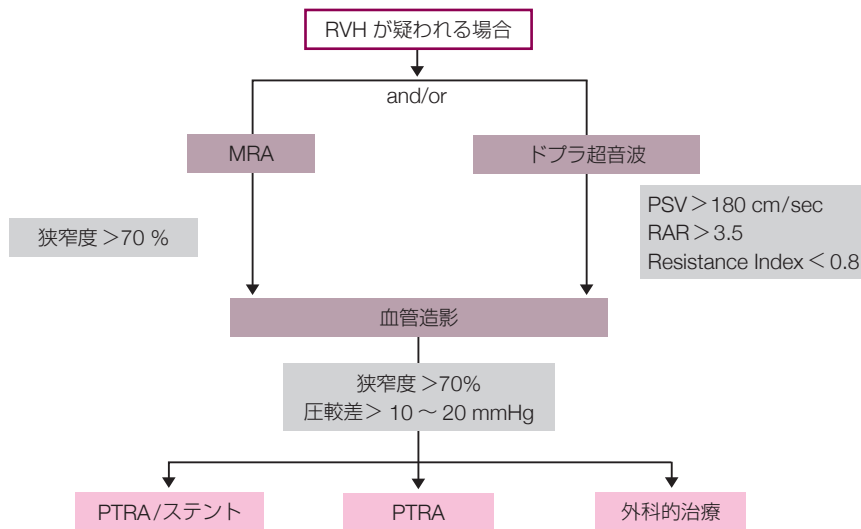


図 11 虚血腎症の診断アルゴリズム

RVH：右室肥大，MRA：核磁気共鳴血管造影，PSV：収縮期最大血流速，RAR：腎動脈/腹部大動脈 最大血流速度比，PTRA：経皮的腎動脈形成術（Tuttle KR. 2001³⁶⁸⁾ より）

が少なからず存在するが、長期的に腎機能のフォローアップが必要である。現状での治療方針やカテーテル治療の適応を図 11 に示す³⁶⁸⁾。

個々の症例で合併している冠動脈疾患や脳梗塞などの重症度が異なるため、治療方針の決定にはエビデンスやガイドラインでは示しえない個別対応が求められる。

現在までに評価されてきた薬剤は RA 系阻害薬、カルシウム拮抗薬、利尿薬および β 遮断薬である。どの薬剤がより優れているかを検証した RCT は存在しない。

ACE 阻害薬は、保健行政のデータベースのコホート解析³⁷⁴⁾、降圧療法単独と経皮的腎血管形成術併用を比較したコホート解析³⁷⁵⁾において、致死率や心血管イベントを減少させるとの報告がある。しかし両側性 RAS においては ACE 阻害薬の使用が腎機能障害を増悪させるとの報告もあり³⁷⁶⁾、両側性 RAS への使用は原則禁忌となっている¹⁸⁷⁾。

作用機序からも片側性 RAS に対する RA 系阻害薬の使用は利点があると考えられるが、少量より投与を開始し、過剰な降圧、高カリウム血症、血清 Cr 値上昇などに注意しつつ、用量調節をしなければならない。カルシウム拮抗薬、利尿薬および β 遮断薬に関しても、降圧療法単独と経皮的腎血管形成術併用を比較した RCT においては一定の有効性と安全性が認められている^{365,377,378)}。

ARAS への血管内ステント治療のエビデンスは、レジストリ研究では一次エンドポイントで高い成功率や開存率、二次エンドポイントとしての降圧の効果が認められたものの、最近の大規模 RCT [ASTRAL (Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions)³⁷⁹⁾、CORAL (Cardiovascular

Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions)³⁸⁰⁾] では内服治療に対して有意差が示されなかった。一方、わが国から ARAS に対するステント治療の前向き研究の報告がなされ、適応のある症例ではステント治療が有効であることも示された³⁸¹⁾。

一方、繊維筋性異形性の場合は高い降圧効果が得られ、長期予後が比較的良好である。

したがって現時点では、

1. 血行動態的に有意な RAS を有し、利尿薬を含む 3 種類以上の降圧剤を使用しても目標の降圧が得られない治療抵抗性高血圧、増悪する高血圧、悪性高血圧、原因不明の片腎の萎縮を伴う高血圧、突然発症した原因不明の肺水腫、繰り返す心不全、不安定狭心症、繊維筋性異形性を有する患者、または
2. 両側の RAS
3. 機能している単腎の RAS を伴う進行性 CKD 患者のなかに腎動脈ステントの治療効果が認められる症例があると思われるが、エビデンスは十分ではない。したがって、適応については症例によって考慮する。

4.3

ネフローゼ症候群

ネフローゼ症候群は、3.5g/日以上尿蛋白量、低蛋白血症（アルブミン 3.0g/dL 以下）、高コレステロール血症、浮腫を主症状とする腎疾患である。浮腫は、顔面、下肢などに出現しやすいが、著しい場合は、胸水、腹水なども出現し、全身性浮腫状態（anasarca）となる。

ネフローゼ症候群を呈している症例の循環動態に関し

ては、2つの異なる考え方がある³⁸²⁾。1つは、低蛋白血症(低アルブミン血症)による血管内膠質浸透圧の低下から、血管内脱水状態 (underfill) が存在するとする考え方である。もう1つは、ナトリウム排泄低下による循環血漿量増加 (overflow) が存在するとする考え方である。どちらの病態が主であるかは、症例により異なるとされている。いずれの病態においても、血管内の水分は組織間質への移行が起りやすい状態となり、容易に浮腫が出現する。重症ネフローゼ症候群で肺うっ血、心不全が生じる背景にはいずれかの循環動態の異常が関与している。

心不全に伴う心性浮腫とネフローゼ症候群に伴う腎性浮腫には臨床的に差異がみられる^{383,384)}。右心不全による浮腫は、頸静脈怒張とともに下肢に強く出現する傾向がある。臥位になると心臓の負担が軽減するため、利尿がつくことで改善する。左心不全では、肺うっ血が生じやすい。ネフローゼ症候群の浮腫には、頸静脈怒張はなく、顔面と下肢に浮腫が出現する傾向がみられる。

ネフローゼ症候群にみられる全身合併症としては、急性腎不全³⁸⁵⁾、急性膵炎、腹膜炎³⁸⁶⁾、心筋梗塞³⁸⁷⁾、肺梗塞³⁸⁸⁾、腎静脈血栓症³⁸⁹⁾、下肢静脈血栓症などが報告されている。血栓症は、ネフローゼ症候群による血管内脱水、高脂血症、過凝固状態から出現すると考えられている³⁸⁹⁾。血栓症のなかでも、心筋梗塞の合併頻度は低いが、小児ネフローゼ症候群では時に報告例がある³⁹⁰⁾。静脈系の肺動脈血栓症と腎静脈血栓症の頻度は高く、報告によっては30～40%と高率に認められるとされる³⁸⁹⁾。

ネフローゼ症候群では、低アルブミン血症により肝臓でのアルブミンの合成が増大し、それに伴いLDL、超低比重リポ蛋白 (very low density lipoprotein; VLDL)、リポ蛋白 (a) (lipoprotein (a); Lp (a)) の生成も増加することから動脈硬化促進型の高脂血症が出現する³⁹¹⁾。また、動脈硬化抑制因子である高比重リポ蛋白 (high density lipoprotein; HDL) は尿中へ漏れ、血中HDLは減少する。ネフローゼ症候群では、肝臓でのフィブリノーゲン合成も増加し、アンチトロンビンIIIが尿中へ喪失するため、易血栓形成状態となる³⁹²⁾。したがって、ネフローゼ症候群の持続は、動脈硬化と血栓症の危険因子となる。さらに、治療として長期間にわたり副腎皮質ステロイド薬を使用することも、これらを増悪させると考えられる。

ネフローゼ症候群の治療としては、副腎皮質ステロイド薬以外に免疫抑制薬が使用される。近年では、ネフローゼ症候群治療の目的のみならず、合併症予防を考慮して、抗凝固薬、抗血小板薬、スタチン製剤が積極的に併用される。ネフローゼ症候群でも、スタチン製剤による高脂血症改善効果が報告されている (Minds エビデンスレベル IVa)³⁹³⁾。ネ

フローゼ症候群の治療として、通常は、アルブミン補充は積極的には勧められない。しかし、膠質浸透圧低下による循環不全があると判断される場合は、必要に応じ補充を行う。

4.4

腎性貧血

腎性貧血は、腎機能低下に伴う腎からのエリスロポエチン産生低下とともにエリスロポエチン抵抗性に起因するが、その一部には尿毒症性物質による造血障害や赤血球寿命の低下も関与している。一般に網状赤血球数の相対的減少を伴った正球性正色素性貧血となり、CKDのステージG3～G5では腎性貧血の有無を確認する必要がある。

貧血と心血管系合併症との関連については多くの知見が報告されている。Framingham研究において、貧血は慢性心不全の発症における独立した危険因子であると報告された³⁹⁴⁾。また、13,000例の腎機能低下患者における虚血性心疾患イベントを9年間追跡調査したARIC (Atherosclerosis Risk in Community) studyでは、貧血のある腎機能低下患者では、心疾患イベントのリスクが著しく上昇することが報告されている (Minds エビデンスレベル IVa)³⁹⁵⁾。

近年、cardio-renal anemia syndrome という概念が注目されている。これは心不全と貧血にさらに腎疾患が加わって相互に悪影響を及ぼすというものであり、その病態は以下のように考えられている。まず心機能障害が進行すると、心不全の原因によらず組織の血液灌流が障害される。腎臓は虚血に対して元来脆弱な臓器であり、心不全に伴う有効循環血流の低下は腎機能障害を容易に引き起こす。腎機能障害が進行し、CKDのステージG3に至ると腎性貧血が顕在化する。腎性貧血は、ひるがえって心機能障害を引き起こす。この貧血による心機能障害の原因は、酸素供給の不足に伴う心筋虚血や酸化ストレスの増加、末梢血管抵抗の減弱による心拍出量の増加、GFRの低下に伴う腎での体液貯留、RA系の活性化による左室肥大などであり、それらが複雑に関係し、心機能障害がさらに進行する^{396,397)}。59,772例の心不全患者を対象とした観察研究であるANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration) studyでは、ヘモグロビン (hemoglobin; Hb) ≥ 17.0 g/dL および < 13.0 g/dL の患者で入院率が高いことが示された³⁹⁸⁾。

このように心機能の低下は腎機能低下を惹起し、腎機能低下は貧血を招来し、貧血が心機能をさらに低下させ、心機能の低下がさらに腎機能障害を悪化させるという悪循

環が成立する。また一方で、腎不全に伴う炎症性サイトカインの上昇が造血と造血環境を障害すること、腎不全が血管石灰化を惹起することによって心疾患を増悪させること、さらには貧血が腎虚血を通して腎機能を悪化させる事実も知られている。このように心・腎・貧血の相互悪影響には複雑で重層的かつ多層的な悪循環が形成されている。

日本透析医学会は、維持血液透析患者を対象とする「慢性血液透析患者における腎性貧血治療のガイドライン」を2004年に発表し、貧血治療についての指針を示した³⁹⁹⁾。目標値設定のために日本透析医学会の統計調査資料⁴⁰⁰⁾を利用し、1995年末のヘマトクリット(hematocrit; Ht)値(組み換え型ヒトエリスロポエチン製剤非使用例も含む55,855例)を3%間隔に階層化し、5年生存率に及ぼす影響を検討した。その結果Ht値30~33%が最も良好な予後を示しており、血液透析患者に対する組み換え型ヒトエリスロポエチン療法で目標Hb(Ht)値として、週初めの透析前採血による値でHb値10~11 g/dL(Ht値30~33%)を推奨することとした。

欧米でも、これまでのエビデンスに基づき腎性貧血のガイドラインが作成されている。欧州ではEBPG(European Best Practice Guidelines for Anemia in Patients with Chronic Renal Failure)ガイドライン⁴⁰¹⁾が、米国ではKDOQIガイドライン⁴⁰²⁾が汎用されている。両ガイドラインともに血液透析患者、腹膜透析患者、保存期腎不全患者すべての目標Hb値を>11 g/dLと同一値に設定している。欧米のガイドラインの目標Hb値と比べて、わが国の目標Hb値が低値である理由は、人種差に加えて週初めの採血であることと、採血時の体位の違いによる影響と説明されている⁴⁰³⁾。日本透析医学会の2008年の腎性貧血治療ガイドラインでは、対象を血液透析患者だけでなく保存期慢性腎不全患者、腹膜透析患者、小児慢性腎不全患者に拡大した。目標Hb値については、一般の血液透析患者では10~11 g/dLを、活動性の高い比較的若年者では11~12 g/dLを、腹膜透析患者や保存期慢性腎不全患者では11 g/dL以上を推奨した。欧米のガイドラインと異なり腎不全患者の治療形態によって差を設けたことが特徴で、赤血球造血刺激因子製剤(erythropoiesis stimulating agent; ESA)の休薬基準を血液透析患者ではHb値12 g/dL以上(比較的若年者では13 g/dL以上)、腹膜透析患者や保存期慢性腎不全患者では13 g/dL以上と提示した⁴⁰⁴⁾。

ESAは貧血の改善だけでなく、貧血の是正によって組織灌流を適正化し、心腎機能障害の悪化を防ぐとともに障害のさらなる進展を抑制することが示されている。Kuriyamaらは、非糖尿病性の保存期腎不全の患者を対象

に、ESA投与が残腎機能に与える影響を検討し、ESA投与群で腎生存率が高いことを報告した(MindsエビデンスレベルⅢ)⁴⁰⁵⁾。またSilverbergらは、従来の治療に抵抗性の重症心不全患者[NYHA(New York Heart Association)心機能分類Ⅲ度およびⅣ度]で貧血があるもの(Hb値が10.0~11.5 g/dL)に対して、ESA投与群と非投与群に分けて比較検討し、貧血治療群において生命予後、心機能の改善を認め、入院期間の短縮がみられたと報告した(MindsエビデンスレベルⅢ)⁴⁰⁶⁾。一方、2006年、CKD患者の貧血に対するRCTであるCREATE(Cardiovascular risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta)試験⁴⁰⁷⁾とCHOIR(Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency)試験⁴⁰⁸⁾、TREAT(Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy)試験⁴⁰⁹⁾が相次いで報告され、貧血を腎機能正常患者レベルまで改善させることが必ずしも良好な結果をもたらさないと報告された。CREATE試験では、Hb値を正常範囲(Hb値:13~15 g/dL)に早期から保つようにESAを使用した群は、目標Hb値を10.5~11.5 g/dLにした群と比較して心血管合併症の発生頻度は変わらないという結果であった(MindsエビデンスレベルⅡ)⁴⁰⁷⁾。またCHOIR試験では、目標Hb値を13.5 g/dLにした患者(治療中の実際の平均Hb値12.6 g/dL)のほうが、目標Hb値を11.3 g/dL(治療中の実際の平均Hb値を11.3 g/dL)にした患者よりも死亡、心筋梗塞、うっ血性心不全による入院、そして脳卒中の危険率が高く、QOLを改善しないことが示された(MindsエビデンスレベルⅡ)⁴⁰⁸⁾。また2型糖尿病を有するCKD患者を対象としたRCTであるTREAT試験では、目標Hb値を13.0 g/dLにコントロールする群と、Hb値を9 g/dL未満にならないようにコントロールする群の2群で比較検討を行ったが、全死亡+心血管イベントおよび全死亡+ESRDに関しては両群で差がなかった(MindsエビデンスレベルⅡ)⁴⁰⁹⁾。また、前者でむしろ脳卒中のリスクが上昇することがわかった。

しかしながら、後に出たこれらの試験のサブ解析により、高Hb値が問題ではなく、目標値に到達できず、ESA投与量が多い患者、つまりESAへの反応が不良であることが予後不良に関係しているのではないかと考えられている⁴¹⁰⁻⁴¹²⁾。また、わが国の保存期慢性腎不全患者に対するRCTでは、Hb値11.0~13.0 g/dLを目標にした群と9.0~11.0 g/dLを目標とした群を比較すると、高Hb値群では腎生存率が高く、心血管イベントの発症率には両群で差が認められなかった⁴¹³⁾。これらの結果より、どのくらいの目標値が妥当であるかは病態によっても異なる可能性があると思われるが、ESA投与により目標Hb

値を腎機能正常者と同等の 13 g/dL 以上に上げることに
よる有益性はなく、ESA の過剰投与にも注意を要するこ
とが必要であると考えられる。とくに重篤な CVD の既往
や合併のある患者には Hb 値 12 g/dL を超える場合に減量・
休薬を考慮する。CVD を有する CKD 患者における貧血
の治療に関しては、まだ多くの不明な点が残されている。

4.5

透析治療

4.5.1

適応と選択

2013 年に日本透析医学会より血液透析導入に関するガイ
ドラインが発表された¹⁴⁶⁾。eGFR 15～30 mL/min/
1.73 m²に至った時点で、進行性に腎機能の障害がみられ
る患者では、保存的治療を含めた ESRD 治療について詳
細な説明と腎移植を含めた腎代替療法に関する情報提供
が勧められる。血清 Cr 値を基にした推算式、eGFR でおも
に腎機能を評価し、eGFR < 15 mL/min/1.73 m² となっ
た時点で透析導入時期を判断し、その低下速度、腎不全徴
候、身体活動性、栄養状態を勘案して透析導入時期を決定
することを提唱した。透析導入時期を決定した際には、少
なくとも 1 か月以上前に内シャントである自己血管使用
皮下動静脈瘻 (arteriovenous fistula; AVF)、人工血管使
用皮下動静脈瘻 (arteriovenous graft; AVG) の作製が、
透析導入後の生命予後の観点から望ましい。一方、腎不全
症候がなければ、GFR < 8 mL/min/1.73 m² までは保存
的治療にても血液透析導入後の生命予後は良好であった。
ただし腎不全症候がなくとも、透析後の生命予後の観点
から GFR 2 mL/min/1.73 m² までには血液透析を導入す
ることが望ましい。

心疾患を有する腎不全患者では、心機能の低下、腎不全
の進行により体液過剰となり、緊急透析を要することが多
い。強力な利尿薬治療によっても浮腫の管理ができない場
合には透析導入を検討すべきである。

4.5.2

長期透析患者の心血管疾患

わが国の透析の特徴として導入時の原因疾患は糖尿病
性腎症が 44.2% と最多であり、導入時の平均年齢は 67.8
歳と高齢者が多いことがあげられる (わが国の慢性透析
療法の現況, 2011 年 12 月 31 日)。また導入患者の 5 年生
存率は 60.3%、10 年生存率は 36.2% であり、10 年以上透
析を受けている長期透析患者の割合が 26.9% と多いこと
も特徴である。

透析患者における心血管系合併症は最も重要な予後規
定因子であり、2011 年末の調査では透析患者の死因の

34.3% を占める。これは透析導入時にすでに動脈硬化の
進展が高度にみられ、また糖尿病性腎症による導入例で
はさらなる増悪がみられることに起因していると考えら
れる。また心血管イベント発生後の高死亡率が特徴であ
る¹⁶³⁾。透析患者での心不全は尿量減少のため循環血液量
の増加や、腎性貧血、心筋虚血、内シャントによる右心負荷、
高血圧やアミロイドなどの心筋沈着による心筋拡張不全、
弁の石灰化など複数の要因が重なり引き起こされる。とくに
体液過剰を起こしやすい透析患者では、左室拡張障害か
ら心不全をきたすことが多いのも特徴である。また、二次
性副甲状腺機能亢進症・高リン血症による大動脈弁石灰
化 (aortic valve calcification; AVC)、僧帽弁輪石灰化 (mitral
annular calcification; MAC) がそれぞれ 30～55%、10～
52% と腎機能正常者と比較して高率に認められ、これに
伴う心臓弁膜症の頻度が高いのが特徴である。

バスキュラーアクセス (vascular access; VA) は、心機
能に問題がなければ造設が可能で、心拍出量の一部を VA
血流として使用できる。VA 造設により末梢血管抵抗が低
下するが、心機能に問題がなければ心拍出量増加によって
血圧を保ち、末梢循環を維持する。短絡量が著しく大きい
場合、心拍出量増大で対応できず、心機能が破綻し高心拍
出量性心不全を呈する。また心予備能が低い場合、VA 血
流の増加に対して心拍出量の増加で対応できず、全身循
環が阻害される循環障害型の心不全を発症する。内シャ
ントの通常の血流量は平均 500～800 mL/min であり、
200 mL/min の血流があれば閉塞することはない。前腕部
の内シャントで時に心拍出量増加がみられるが、上腕部で
はさらにその頻度が高くなる。心負荷とならない恒久的
VA としては、動脈表在化 (上腕動脈、大腿動脈)、動脈ジャン
プグラフト (上腕・大腿部)、長期留置型血管カテーテル、
大腿静脈穿刺 (長めの弾性留置針) などがある。

PCI での留意点としては、ほとんどの透析患者は上肢に
内シャントがあり、将来的に対側上肢でも内シャント造設
の可能性があるため、冠動脈造影時は大腿動脈からのアプ
プローチが望ましい。また、透析患者の冠動脈病変はしば
しば高度の石灰化病変を伴い、多枝病変が多いことが特徴
である。この石灰病変がバルーン拡張時に拡張不全の原因に
なることがあり、透析患者の PCI ではバルーン拡張よりも
ステントを留置したほうが、臨床成績が優れているという
報告⁴¹⁴⁾もある。

4.6

腎移植

日本における腎移植件数は年間 1,600 例前後である。
2012 年度は 1,610 例に達し、近年増加傾向にある。このう

ち、生体腎移植が88.0%、献腎移植が7.2%、脳死体腎移植が4.8%を占める⁴¹⁵⁾。レシピエントの平均年齢は、生体腎移植で46.0 ± 14.9歳、献腎・脳死体腎移植で50.0 ± 13.5歳であり、後者に中高年齢者が多い⁴¹⁵⁾。レシピエントの腎原疾患は糸球体腎炎と糖尿病性腎症が主体である。糸球体腎炎の比率は、生体腎移植で29.3%、献腎・脳死体腎移植例で40.9%である。糖尿病性腎症は、生体腎移植例で14.2%、献腎・脳死体腎移植例で6.3%の比率である。レシピエントの術前合併症としては高血圧の頻度が高く、生体腎移植で50.3%、献腎・脳死体腎移植で47.7%に認められる。術前の循環器合併症は、生体腎移植で8.0%、献腎・脳死体腎移植で14.2%に確認されると報告されている⁴¹⁵⁾。

腎移植患者の死因は、2003年までの追跡調査では、1位が脳血管障害で14.7%、2位、3位が感染症、悪性新生物とともに13.8%、4位が心疾患で10.6%である。腎移植後に心疾患で死亡する症例が約10%存在する⁴¹⁶⁾。

腎移植を受けるレシピエントの多くは透析患者であり、移植前の心疾患合併率は高い。そのため術前に、心エコー、必要に応じ心筋シンチ、心臓カテーテル検査などにより、心不全、虚血性心疾患の有無を確認する。左室駆出率50%未満、冠動脈狭窄病変がある場合は、精査・加療後に腎移植術を受ける必要がある。とくに糖尿病を有する症例が腎移植を受ける場合は、慎重な術前検査が必要である。

欧米での腎移植後のCVDの発症率は、年間で3.5～5.0%に達するとされ、一般人口と比較して数十倍高いとする報告がある⁴¹⁷⁾。CVD発症の危険因子としては、高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙などの古典的因子のほかに、副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、拒絶反応・炎症反応、蛋白尿、腎機能低下など腎移植に特異的な危険因子も関与すると考えられている⁴¹⁸⁾。免疫抑制療法としては、副腎皮質ステロイド薬、カルシニューリン阻害薬、代謝拮抗薬、mTOR (mammalian target of rapamycin) 阻害薬が標準的に使用される。前二者の薬剤は動脈硬化を促進することが知られている。日本人レシピエントの平均GFRは48.0 mL/min/1.73m²であり⁴¹⁷⁾、CKDステージG3の症例が85%以上存在する。したがって、造影剤が必要な検査の際は注意が必要である。また、移植後新たな心疾患発症のほかに、術前に受けていた透析療法期間中に発症していた既存の心疾患の悪化も考えられる。このような場合は、冠動脈石灰化が強いことが予測される。

5.

心疾患治療と腎障害の関わり

5.1

心疾患の薬物療法

5.1.1

腎機能障害時の循環器薬使用法の注意点

腎機能が低下している場合には腎排泄性の薬剤が代謝されないため、血中に蓄積して副作用が増強する。したがって、可能な限り肝代謝性薬剤を使用する。しかし、腎排泄性薬剤しかない場合には、腎機能に応じた薬剤使用量の減量が必要である。特定の薬剤についてはとくに注意が必要で、なかには使用禁忌となっているものもある。

5.1.2

腎機能に応じた薬剤投与量減量の目安

腎機能が低下した患者に腎排泄性薬剤を使用する際には、腎機能を体表面積 (body surface area; BSA) 補正をしないeGFR (mL/min) で評価して、薬剤の投与量や投与間隔の延長を行う。GFRはBSA補正をした数値で表されているため、(BSA/1.73m²) を掛けてBSA補正を戻して、薬剤投与量を計算する。

DuBoisの式A (BSAm²)

$$= \text{体重 (kg)}^{0.425} \times \text{身長 (cm)}^{0.725} \times 7,184 \times 10^{-6}$$

一般に、添付文書にあるCcr別投与量はGFR別投与量とみなしてよいが、eGFRは必ずBSA補正を外してmL/minとして評価する¹⁵²⁾。

5.1.3

透析患者の薬物治療の原則

血液透析療法を行っている患者の腎機能は原則的に“ゼロ”と考えてよい。一方で、使用するダイアライザーにも依存するが、小分子の薬物で蛋白結合能の低いものは透析により除去されうる。しかし、一般に透析患者への腎排泄性薬剤の投与量は減らす必要がある。また、透析性の高い腎排泄性薬剤は、透析後に1回投与し、次の透析までには投与しないことが多い。

降圧薬は、透析の当日は投与をしないこともある。これは透析患者の血圧は容量依存的であり、透析を行うことにより体流量が減少し、血圧が低下することが多いためである。高血圧の管理上、透析患者の透析前の収縮期血圧で最も生命予後がよいのは140～180mmHgである。

透析患者の血清カリウム値は高い場合が多いが、カリウ

ムは透析中に除去されるため、透析中に不整脈が出現しやすいので、場合によってはカリウムを持続注入して透析を行うこともある。

5.1.4

抗不整脈薬

多くの抗不整脈薬は腎排泄性のため、腎機能低下患者で通常量を投与すると中毒を起こすことがある。プロカインアミド、ジソピラミド、フレカイニド、ピルジカイニド、シベンゾリンでは減量が必要である（表23）。リドカイン、メキシレチン、プロパフェノン、アミオダロン、ジルチアゼム、ベラパミルは通常量を使用できる。

プロカインアミドは50%が肝臓で活性があるN-アセチルプロカインアミドに代謝される。腎機能が低下するとN-アセチルプロカインアミドは腎臓からの排泄が遅れるため、半減期が40時間になり、プロカインアミドを使用する際には腎不全では血中薬剤濃度モニタリング（therapeutic drug monitoring; TDM）を必要とする⁴²⁰⁾。

ジソピラミドの半減期はCcr 50 mL/min以上では6～8時間であるが、腎不全患者では15時間になる⁴²¹⁾。また、肝CYP（チトクロームP450）3A4によりmono-isopropyl disopyramideが産生されるが、ジソピラミドの20～30倍強力な抗コリン作用があり、腎不全患者ではmono-isopropyl disopyramideが蓄積するため副作用が出やすい⁴²²⁾。低血糖を起こすことがある⁴²³⁾。また、ジソピラミドは $\alpha 1$ 酸性糖蛋白と結合するが、腎不全では $\alpha 1$ 酸性糖蛋白増加により、遊離型のジソピラミドが低下することがあるためTDMが必要な薬剤である。

ピルジカイニドは尿中に未変化体が80%排泄されるため、腎機能に応じた減量が必要である⁴²⁴⁾。

シベンゾリンは腎機能低下患者に使用すると血中濃度が上昇し⁴²⁵⁾、重篤な低血糖の副作用が起こることがある⁴²⁶⁾。

5.1.5

心不全治療薬

心不全の治療にはACE阻害薬、ARB、 β 遮断薬が使用されるが、ARBとカルベジローラは腎機能による減量の必要はない。ACE阻害薬は腎排泄性のものが多いが、実際の使用に関しては、効果に応じて量を調節する。

ホスホジエステラーゼ（phosphodiesterase; PDE）III阻害薬（ミルリノン、アミリノン）は腎排泄性薬剤であり、減量が必要とする⁴²⁷⁾。

5.1.6

カテコラミン

交感神経の活性化はナトリウムの再吸収を亢進する。これは $\alpha 1$ 受容体による近位尿細管とヘンレループでのナ

トリウム再吸収の亢進^{428,429)}、腎細動脈の血管抵抗上昇による尿細管周囲毛細血管網の変化⁴²⁸⁾、 $\beta 1$ 受容体を介したレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の亢進による⁴²⁹⁾。 $\alpha 2$ 受容体はナトリウム利尿を促進する⁴²⁸⁾。

ドパミンはノルエピネフリンやエピネフリンと逆の作用をし、葉間動脈や輸出・輸入細動脈を拡張し、腎血管抵抗を下げる⁴³⁰⁾。また、近位尿細管でのナトリウム再吸収を抑制する⁴³⁰⁾。少量のドパミン（0.5～3.0 $\mu\text{g/kg/min}$ ）は急性腎不全のときの尿量を維持し、腎保護作用を示すとされるが⁴³¹⁾、実際にRCTでは有効性を示していない⁴³²⁻⁴³⁴⁾。ドブタミンはドパミンの4倍の陽性変力作用をもち、陽性変時作用や催不整脈作用が弱い。一般に常用量が用いられ用量調節は行われない。しかし、少量のカテコラミンでも長期投与すると過剰となり、腎血管収縮を起こし血管抵抗が上昇する。

5.1.7

ジギタリス

心不全を合併したAF、心房粗動に有効である。洞調律の場合には心不全による入院を減らしても、心不全による予後は改善しない。また、血中濃度を低く保って治療することが必要である。腎機能低下患者においてジゴキシン、メチルジゴキシン、デスラノシドは減量の必要がある^{435,436)}。ジゴキシン血中濃度は測定可能であるので、ジゴキシンの使用が望ましい。ジゴキシンは正常腎機能では半減期は36時間であるが、透析患者では約100時間に延長する。Ccr 10～50 mL/minの場合は、常用量の4分の1～4分の3を36時間ごとに投与する。Ccr < 10 mL/minの場合は、常用量の10～25%を48時間ごとに投与する。TDMにより、濃度を0.5～1.1 ng/mL程度にコントロールすることが推奨されるが、腎不全ではジゴキシン様免疫反応因子（digoxin-like immunoreactive factor; DFLP）が上昇するため、血中濃度が過大評価される可能性がある⁴³⁷⁾。

5.1.8

利尿薬

利尿薬は前負荷を軽減し、血管の反応性を改善する。また、過剰な体液を排泄して、浮腫を軽減する。フロセミドなどのループ利尿薬が循環器分野ではよく使用される。

腎機能がGFR 30 mL/min/1.73m²未満に低下すると、サイアザイド系利尿薬は効果が低くなる⁴³⁸⁾。したがって、GFRが低下した症例ではループ利尿薬を使用することが好ましい。サイアザイド系利尿薬はループ利尿薬併用により、ナトリウム利尿が増加することが報告されている^{439,440)}。

これらの循環器薬について、一覧にして表23に示す。

表 23 腎機能低下時の薬剤投与量

	薬剤名（一般名）	Ccr (mL/min)			HD（透析）	透析性	濃度測定
		> 50	50～10	< 10			
α遮断薬	ウラピジル	30～120 mg 分2	腎機能正常者と同じ			×	
	塩酸ブナゾシン	1～15 mg 分2～3	腎機能正常者と同じ			×	
	塩酸ブナゾシン（徐放薬）	3～9 mg 分1	腎機能正常者と同じ			×	
	メシル酸ドキサゾシン	0.5～8 mg 分1 褐色細胞腫では最大 16mg	腎機能正常者と同じ			×	
β遮断薬	アテノロール	25～100 mg 分1	Ccr < 30 では投与間隔を延ばす		25 mg 透析後 （週3回） 分1	○	
	塩酸アセプトロール	200～600 mg 分1～3	腎機能正常者の 50%に減量する など慎重投与	腎機能正常者の25%に減量するな ど慎重投与		○	
	塩酸カルテオロール	10～30 mg 分1	15 mg 分1	7.5 mg 分1	3.75 mg 分1	×	
	塩酸ベタキソロール	5～20 mg 分1	腎機能正常者と同じ	2.5～10 mg 分1 （半量に減量）		×	
	酒石酸メトプロロール	60～120 mg 分2～3	腎機能正常者と同じ			×	
	ニブラジロール	6～18 mg 分2	腎機能正常者と同じ			×	
	ビンドロール	5～15 mg 分3	腎機能正常者と同じ	5～10 mg 分1～2		○	
	フマル酸ビンプロロール	0.625～5 mg 分1	重篤な腎機能障害のある患者では薬物の代謝排泄が遅延し、作用が増強するおそれがあるので慎重投与			×	
αβ遮断薬	塩酸アロチノロール	20～30 mg 分2	腎機能正常者より少量から投与を開始する			×	
	カルベジロール	2.5～20 mg 分1～2	腎機能正常者より少量から投与を開始する			×	
ACE阻害薬	アラセプリル	25～100 mg 分1～2	25～50 mg 分1～2			○	
	塩酸イミダプリル	2.5～10 mg 分1	減量の必要なし		5 mg 分1	○	
	塩酸キナプリル	5～20 mg 分1	Ccr < 30 では低用量 （たとえば2.5 mg）から投与		2.5 mg 分1	×	
	塩酸デモカプリル	1～4 mg 分1	減量の必要なし	1～3 mg 分1		×	
	塩酸デラプリル	30～120 mg 分1～2	減量の必要なし			×	
	塩酸ペナゼプリル	2.5～10 mg 分1	2.5～5 mg 分1	2.5 mg 分1		×	
	シラザプリル	0.25～1 mg 分1	腎障害では1日1回0.25 mgより開始。 血清Cr 3 mg/dL 以上の場合、減量または投与間隔を延長			○	
	トランドラプリル	0.5～2.0 mg 分1	腎障害では1日1回0.5 mgより開始。Ccr ≤ 30 または 血清Cr 3 mg/dL 以上の場合、減量または投与間隔を延長			×	
	ペリンドプリルエルブミン	2～4 mg 分1	2 mg 24～48h ごと		2 mg 透析日 分1	○	
	マレイン酸エナラプリル	5～10 mg 分1～2	減量など慎重投与			○	
	リシノプリル	2.5～20 mg 分1	2.5～15 mg（*）2.5～10 mg（*）2.5～5 mg（*） 分1（* Ccr 30 以下の場合、投与量を半量もしくは投与間隔を伸ばす）			○	
	ARB薬	オルメサルタンメドキシミル	10～40 mg 分1～2	肝代謝だが開始時は減量など慎重投与		低用量から投与	×
カンデサルタンシレキセチル		2～12 mg 分1	肝代謝だが開始時は減量など慎重投与		低用量から投与	×	
テルミサルタン		20～80 mg 分1	肝代謝だが開始時は減量など慎重投与		低用量から投与	×	
バルサルタン		40～160 mg 分1	肝代謝だが開始時は減量など慎重投与		低用量から投与	×	
ロサルタンカリウム		25～100 mg 分1	肝代謝だが開始時は減量など慎重投与		低用量から投与	×	
イルベサルタン		50～200 mg 分1	肝代謝だが開始時は減量など慎重投与		低用量から投与	×	
アジルサルタン		20～40 mg 分1	肝代謝だが開始時は減量など慎重投与		低用量から投与	×	

（次ページに続く）

表 23 腎機能低下時の薬剤投与量（続き）

	薬剤名（一般名）	Ccr (mL/min)			HD（透析）	透析性	濃度測定
		> 50	50～10	< 10			
ARB／Ca拮抗薬合剤	オルメサルタンメドキシミル／アゼルニジピン	1錠 分1	腎機能正常者と同じ（低用量から開始）			×	
	カンデサルタンシレキセチル／アムロジピン	1錠 分1	腎機能正常者と同じ（低用量から開始）			×	
	テルミサルタン／アムロジピン	1錠 分1	腎機能正常者と同じ（低用量から開始）			×	
	バルサルタン／アムロジピン	1錠 分1	腎機能正常者と同じ（低用量から開始）			×	
	イルベサルタン／アムロジピン	1錠 分1	腎機能正常者と同じ（低用量から開始）			×	
ARB／HCTZ合剤	カンデサルタン／ヒドロクロロチアジド	1錠 分1	慎重投与、血清 Cr 値が 2.0 mg/dL を超える腎機能障害患者においては、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避ける		無尿患者、透析患者には投与禁忌	×	
	テルミサルタン／ヒドロクロロチアジド	1錠 分1				×	
	バルサルタン／ヒドロクロロチアジド	1錠 分1				×	
	ロサルタン／ヒドロクロロチアジド	1錠 分1				×	
Ca拮抗薬	アゼルニジピン	8～16 mg 分1	腎機能正常者と同じ			×	
	塩酸エホニジピン	20～60 mg 分1～2	腎機能正常者と同じ			×	
	塩酸ジルチアゼム	100～200 mg 分3	重篤な腎機能障害患者では薬物の代謝排泄が遅延し、作用が増強するおそれがあるので慎重投与			×	
	塩酸ニカルジピン	40～80 mg 分2	腎機能正常者と同じ			×	
	塩酸バルニジピン	5～15 mg 分1	腎機能正常者と同じ			×	
	塩酸マニジピン	5～20 mg 分1	腎機能正常者と同じ			×	
	シルニジピン	5～20 mg 分1	腎機能正常者と同じ			×	
	ニソルジピン	5～10 mg 分1	腎機能正常者と同じ			×	
	ニトレンジピン	5～10 mg 分1	腎機能正常者と同じ			×	
	ニフェジピン徐放剤	20～40 mg 分1	腎機能正常者と同じ			×	
	ニルバジピン	4～8 mg 分2	腎機能正常者と同じ			×	
	フェロジピン	5～20 mg 分2	腎機能正常者と同じ			×	
	ベシル酸アムロジピン	2.5～5 mg 分1	腎機能正常者と同じ			×	
	ベニジピン塩酸塩	2～8 mg 分1～2	腎機能正常者と同じ			×	
	ペラバミル	120～240 mg 分3	腎機能正常者と同じ	慎重投与		×	
その他降圧薬	酢酸グアナベンズ	4 mg 分2	腎機能正常者と同量を慎重投与、場合により減量			×	
レニン阻害薬	アリスキレン	150～300 mg 分1	150～300 mg 分1 糖尿病や腎機能低下患者では ACE 阻害薬や ARB との併用は推奨しない			×	
冠拡張薬	硝酸イソソルビド	40 mg 分2	腎機能正常者と同じ			×	
	ニコランジル	15 mg 分3	腎機能正常者と同じ			○	
	ニトログリセリン	適量	腎機能正常者と同じ			×	

（次ページに続く）

表 23 腎機能低下時の薬剤投与量（続き）

	薬剤名（一般名）	Ccr (mL/min)			HD (透析)	透析性	濃度測定	
		> 50	50～10	< 10				
抗不整脈薬	アデノシン三リン酸二ナトリウム	120～300 mg 分3	腎機能正常者と同じ			×		
	Ia	ジソピラミド	300 mg 分3	Ccr 20～50：150～200 mg 分1～2 Ccr < 20：100～150 mg 分1		100～150mg 分1	×	○
		ジソピラミド徐放錠	300 mg 分2	150～200 mg 分1～2	腎排泄性なので徐放製剤は適さないため禁忌		×	○
		コハク酸シベンゾリン	300～450 mg 分3	50 mg 分1～2	25 mg 分1	低血糖を起こすため禁忌	×	○
		塩酸プロカインアミド	1回 0.25～0.5 g を 3～6 h ごと	1回 0.25～0.5 g を 12 h ごと	1回 0.25（～0.5 g）を 12～24 h ごと 投与間隔を4倍に延長		○	○
		塩酸メキシレチン	300～450 mg 分3	腎機能正常者と同じ			×	○
	Ib	塩酸リドカイン	1回 50～100 mg	腎機能正常者と同じ			×	○
		塩酸アブリンジン	40～60 mg 分2～3	腎機能正常者と同じ			×	○
		Ic	塩酸ビルジカイニド	1回 50 mg から開始し 150～225 mg 分3	1回 25～50 mg を 分1～2	1回 25～50 mg 48h ごと	1回 25～50 mg 48h ごと または 1回 25～50 mg HD 後1回	×
	酢酸フレカイニド		100～200 mg 分2	75～150 mg 分2	50～100 mg 分1		×	○
	塩酸プロパフェノン		450 mg 分3	腎機能正常者と同じ			×	○
	III	塩酸アミオダロン	200 mg 分2 （導入は 400 mg 分2）	腎機能正常者と同じ			×	○
		塩酸ソタロール	80～320 mg 分2	1/3～2/3 に減量	10 > CCr：禁忌		○	○
		ニフェカルント	単回 0.3 mg/kg/5 min 維持 0.4 mg/kg/hr	慎重投与		単回 0.1 mg/kg/5 min 維持 0.15～0.2 mg/kg/hr	×	
	IV	塩酸ベプリジル	100～200 mg 分2	使用を控える			×	○
	強心薬	ジゴキシン	0.25～0.5 mg 分1	0.125 mg 24h ごと	0.125 mg 48h ごと	0.125 mg 週2～4回	×	○
		ピモベンダン	5 mg 分2	腎機能正常者と同じ	低用量から開始：1.25～2.5 mg から開始		×	○
メチルジゴキシン		0.05～0.1 mg 分1	0.05～0.1 mg 24h ごと	0.025～0.05 mg 24～48h ごと	0.05 mg 週3～4回	×	△※注1	
利尿薬	アセタゾラミド	125～1,000 mg 分1～4	125 mg 12 h	禁忌		125 mg 週3回	×	
	アゾセミド	60 mg 分1	腎機能正常者と同じ			×		
	インダパミド	0.5～2 mg 分1	慎重投与			？		
	スピロラクトン	25～100 mg 分1～2	高カリウム血症では禁忌 その他慎重投与	禁忌		×		
	フロセミド	40～80 mg 分1	腎機能正常者と同じ			×		
	トリクロルメチアジド	2～8 mg 分1～2	腎機能正常者と同じ	無尿の場合禁忌		？		
抗血小板薬・抗凝固薬	アスピリン	0.5～4.5 g 分1～3	腎機能正常者と同量を慎重投与			○		
	アスピリン・ダイアルミネート配合	81 mg 分1	腎機能正常者と同量を慎重投与			○		
	アルガトロバン	6A/day × 2日＋ 2A/day × 5日 （脳血管症急性期） 2A/day （慢性動・静脈閉塞症） 分2	腎機能正常者と同じ			×		

(次ページに続く)

表 23 腎機能低下時の薬剤投与量（続き）

	薬剤名（一般名）	Ccr (mL/min)			HD（透析）	透析性	濃度測定
		> 50	50～10	< 10			
抗血小板薬・抗凝固薬	塩酸サルボグレラート	300 mg 分3	腎機能正常者と同じ			×	
	塩酸ジラゼブ	300 mg 分3	腎機能正常者と同じ			×	
	塩酸チクロピジン	200～600 mg 分1～3	腎機能正常者と同じ			×	
	ジピリダモール	75～400 mg 分3～4	腎機能正常者と同じ			×	
	シロスタゾール	200 mg 分2	腎機能正常者と同じ			×	
	ダナバロイドナトリウム	1 回、1,250 U、12 h	血清 Cr 2 mg/dL 以上の場合は減量 もしくは投与間隔をあげ慎重投与		原則禁忌	×	
	トラビジル	300 mg 分3	腎機能正常者と同じ			?	
	ヘパリンナトリウム	適量（APTT2～3 倍延長）	腎機能正常者と同じ			×	
	硫酸クロピドグレル	50～75 mg 分1	腎機能正常者と同じ			×	
	ワルファリンカリウム	適量：INR で投与量を決定	腎機能正常者と同量を慎重投与		禁忌 ^{*注2}	×	
NOAC	ダビガトラン	300 mg, 220 mg 分2	Ccr 30～50：220 mg Ccr < 30：禁忌		禁忌	○	
	リバーロキサバン	15 mg 分1	Ccr 30～50：10 mg 分1 15 ≤ Ccr < 30：10 mg 分1 慎重投与 Ccr < 15：禁忌		禁忌	×	
	アピキサバン	10 mg 分2	Ccr 15～50：慎重投与 CCr < 15：禁忌 (Cr 1.5 mg/dL 以上・体重 60 Kg 以下・80 歳以上のうち2つ該当の場合は5 mg 分2に減量)		禁忌	○	
	エドキサバン	60 mg 分1, 体重 60 kg 以下では 30 mg (心房細動による血栓症予防または静脈血栓症の治療および再発抑制)	Ccr 30～50：30 mg 分1 30 > Ccr ≥ 15：慎重投与 (30 mg) Ccr < 15：禁忌		禁忌	×	
		30 mg 分1 (下肢整形外科手術における静脈血栓症予防)	Ccr 30～50：15 mg 分1 Ccr < 30：禁忌		禁忌		
止血薬	トラネキサム酸	125～500 mg 分1～2	30～125 mg 分1～2	12.5～50 mg 分1～2	150 mg 分1～2	○	
		375～2,000 mg 分3～4	375～2,000 mg 分1～2		375～2,000 mg HD 後	○	
血栓溶解薬・脳保護薬	アルテプラゼ	29 万～43.5 万 IU/kg (急性心筋梗塞), 34.8 万 IU/kg (虚血性脳血管障害急性期)	腎機能正常者と同量を慎重投与			×	
	ウロキナーゼ	1 回 6 万 IU × 約 7 日 (脳血栓症) 6 万～24 万 IU/day (末梢動・静脈閉塞症) 1 回 48 万～96 万 IU (急性心筋梗塞、動注) 1 回 96 万 IU (急性心筋梗塞、静注)	腎機能正常者と同じ			×	
	エダラボン	1 回 30 mg	腎機能正常者と同じ	原則禁忌	禁忌	×	
	パミテプラゼ	1 回 6.5 万 U/kg	腎機能正常者と同じ			?	
	モンテプラゼ	1 回 13,750～27,500 IU/kg	腎機能正常者と同じ			×	
PGE 製剤	アルプロスタジル	5～10 μg	腎機能正常者と同じ		減量の必要なし	△	

(次ページに続く)

表 23 腎機能低下時の薬剤投与量（続き）

	薬剤名（一般名）	Ccr（mL/min）			HD（透析）	透析性	濃度測定	
		> 50	50～10	< 10				
脂質異常症治療薬	アトルバスタチン	10～40 mg 分1	腎機能正常者と同量を慎重投与			×		
	イコサペント酸エチル	1.8～2.7 g 分3	腎機能正常者と同じ			×		
	クリノフィブラート	600 mg	減量には投与時間を延長して慎重投与			×		
	コレスチミド	3～4 g 分2	腎機能正常者と同じ			×		
	コレスチラミン	1回9 g/水100 mL 2～3回	腎機能正常者と同じ			×		
	シンバスタチン	5～20 mg 分1	腎機能正常者と同じ			×		
	ニセリトロール	750 mg 分3	500 mg 分2	250 mg 分1		○		
	ピタバスタチンカルシウム	1～4 mg 分1	腎機能正常者と同じ			×		
	フェノフィブラート	100～300 mg 分1	慎重投与 （血清Cr値2.5 mg/dL以上で禁忌）		禁忌	×		
	プラバスタチンナトリウム	10～20 mg 分1～2	腎機能正常者と同じ			×		
	フルバスタチンナトリウム	20～60 mg 分1	腎機能正常者と同じ			×		
	プロブコール	500～1,000 mg 分2	500 mg 分2			×		
	ベザフィブラート	200～400 mg 分2	Cr 2.0 mg/dL 以上は禁忌			×		
	ロスバスタチンカルシウム	2.5～20 mg 分1	腎機能正常者と同じ	Ccr < 30：最大5 mg 分1		×		
糖尿病治療薬	インスリン	インスリンは腎機能低下とともに排出低下による効果増大が起こるので適宜減量が必要となる。一般的な透析液の場合、血糖値が100～150 mg/dLに近づくために透析時の減量も必要である。				×		
	塩酸ピオグリタゾン	15～45 mg 分1	慎重投与	禁忌（海外では常用量の使用が可能）		×		
	塩酸ブホルミン	Ccr < 70 では低血糖のみでなく乳酸アシドーシスの危険があるため禁忌				○		
	グリクラジド	20～160 mg 分1～2	腎機能障害患者では慎重投与、重篤な腎機能障害患者では禁忌（SU剤は腎機能が低下すると、低血糖を起こしやすいため、重篤な腎不全患者はインスリンに切り替える）			×		
	グリベンクラミド	1.25～10 mg 分1～2				×		
	グリメピリド	1～6 mg 分1～2				×		
	ナテグリニド	270～360 mg 分3、 食直前	減量の必要ないが慎重投与		低血糖が起こりやすいため禁忌	×		
	アカルボース	150～300 mg 分3、 食直前	腎機能正常者と同じ			○		
	ボグリボース	0.6～0.9 mg 分3、 食直前	腎機能正常者と同じ			該当せず		
	ミグリトール	150 mg 分3、食直前	腎機能正常者と同じ			○		
	ミチグリニド	30 mg 分3、食直前	半減期が延長し低血糖を起こしやすいため慎重投与			不明		
	メトホルミン塩酸塩	500～2,250 mg 分2～3	中等度以上の腎機能障害 （血清Cr値：男性で1.3 mg/dL、 女性で1.2 mg/dL以上）の患者には 投与を推奨しない		禁忌	○		
	DPP-4阻害薬	アログリプチン	25 mg 分1	Ccr 30～50：12.5 mg 分1 Ccr < 30：6.25 mg 分1		6.25 mg 分1	×	
		シタグリプチン	50～100 mg 分1	Ccr 30～50：25～50 mg 分1 Ccr < 30：12.5～25 mg 分1		12.5～25 mg 分1	×	
ビルダグリプチン		50～100 mg 分1～2	25 mg より開始し最大50 mg 分1を慎重投与 （AUCが2.5倍に上昇するため要注意）			○		

(次ページに続く)

表 23 腎機能低下時の薬剤投与量（続き）

	薬剤名（一般名）	Ccr (mL/min)			HD（透析）	透析性	濃度測定
		> 50	50～10	< 10			
DPP-4 阻害薬	リナグリプチン	5 mg 分1	腎機能正常者と同じ (AUC が 1.6 倍に上昇するため要注意)			×	
	テネリグリプチン	20～40 mg 分1	腎機能正常者と同じ (AUC が 1.5 倍に上昇するため要注意)			×	
	アナグリプチン	200～400 mg 分2	Ccr < 30 : 100 mg 分1			×	
	サキサグリプチン	2.5～5 mg 分1	2.5 mg 分1（排泄遅延により AUC が上昇するため）			×	
高尿酸血症治療薬	アロプリノール	100～300 mg 分2～3	50～100 mg 分1, Ccr < 30 : 50 mg 分1	50～100 mg 分1	50 mg 分1 または 100 mg 週3回ごと HD 後	○	
	フェブキソスタット	10 mg 分1 より開始し 20～40 mg 分1 最大 60 mg	腎機能正常者と同じ (AUC が上昇するため注意)	開始量は 10 mg/日, 維持量は 5～ 20 mg 分1		×	
	ベンズブロマロン	25～150 mg 分1～3	減量の必要はないが 少量から開始	尿中排泄促進剤のため尿量が減少し た症例では原則禁忌		×	
痛風治療薬	コルヒチン	通常 3～4 mg 分6～8 予防 0.5～1 mg 分1 成人には 1.8 mg/日まで	連続投与は推奨できない。慎重投与。 腎機能障害があり CYP 3A4 阻害薬, P-糖蛋白阻害薬併用では禁忌。			×	
肺高血圧治療薬	アンプリセンタン	5～10 mg 分1	腎機能正常者と同じ	腎機能正常者と同量を慎重投与		×	
	シルデナフィル	60 mg 分3	腎機能正常者と同じ, Ccr < 30 では慎重投与			×	
	タダラフィル	Ccr > 80 : 40 mg 分1 Ccr > 50 : 20 mg 分1	Ccr 30～50 : 20 mg 分1 Ccr < 30 : 禁忌	禁忌		×	
	ペラプロスト（徐放）	120～360 μg 分2	腎機能正常者と同じ			×	
	ボセンタン	投与開始から4週間は 125 mg 分2 投与5週目より 50 mg 分2 最大1日 250 mg	腎機能正常者と同量を慎重投与			×	
	リオシグアト	1回 1.0 mg 1日3回 から開始 2週間間隔で1回用量を 0.5 mg ずつ増量 最大1回 2.5 mg 1日3回	Ccr 15～80 : 血中濃度が上昇するので慎重投与 Ccr < 15 : 禁忌			×	

*注1：メチルジゴキシン（強心薬）はジゴキシン濃度として測定。

*注2：「血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン」⁴¹⁹⁾では透析患者ではワルファリン禁忌。

Ccr：クレアチニン・クリアランス，Cr：クレアチニン，ACE：アンジオテンシン変換酵素，ARB：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬，Ca：カルシウム，HCTZ：ヒドロクロロチアジド，APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間，INR：国際標準比，NOAC：非ビタミンK阻害経口抗凝固薬，IU：国際単位，PGE：プロスタグランジン，DPP：ジペプチジルペプチダーゼ，SU：スルホニル尿素，AUC：血中濃度－時間曲線下面積，CYP：チトクローム P450

5.2

心疾患の非薬物療法

5.2.1

大動脈内バルーンパンピング，経皮的心肺補助，心室再同期療法

心原性ショックなどで用いられている大動脈内バルーンパンピング（intra-aortic balloon pumping; IABP）や経皮的な心肺補助（percutaneous cardiopulmonary support; PCPS）は全身の血行動態を改善し，腎機能の保持に働く

と考えられる。しかし，急性心筋梗塞で心原性ショックに陥った患者 600 例を，IABP を用いる群（ $n = 301$ ）と IABP を用いない群（ $n = 299$ ）に割り付けた多施設ランダム化介入試験では，一次エンドポイントである 30 日後の死亡率は両群間に有意差を認めず，二次エンドポイントの一つである腎機能に関しても両群間に有意差を認めなかった⁴⁴¹⁾。また，開心術後の急性腎不全の発症の因子として，IABP の使用があげられているが，これは循環動態が悪化していることを反映していると考えられている⁴⁴²⁾。OPCAB が行われた高リスク冠動脈患者で，術前から

IABPを用いた群（ $n=20$ ）とIABPを用いない群（ $n=25$ ）での比較検討を行った結果、IABPを用いた群では、術後の腎機能の低下やそれによる透析療法が有意に低かった⁴⁴³。高リスク患者では一時的な循環不全による臓器障害が発症しやすく、術前からのIABPの使用がそれを防ぐため有効であると推測されている⁴⁴⁴。

心室再同期療法（cardiac resynchronization therapy; CRT）は心機能を改善することにより全身の循環動態を改善するため、腎機能にもよい影響を与えられと考えられる。右心室ペースキングが挿入されており、CRTへアップグレードされた心不全患者において、CRTは心機能の改善とともに利尿薬の使用量を低下させた⁴⁴⁵。CRT施行前の腎機能はCRT施行後の生命予後の独立した危険因子であり⁴⁴⁶、CRT後に腎機能が維持されていた群と腎機能が悪化した群では長期生命予後（平均3年の追跡）に大きな違いがあると報告されている⁴⁴⁷。しかし、これまでの心不全患者の生命予後に対するCRTの効果を検討した大規模臨床試験のサブ解析において、CRTによる腎機能の改善効果には一定の見解が得られておらず、今後、CRTの腎機能への効果をメインにした臨床試験が必要である⁴⁴⁸。

5.2.2

開心術、CABG

術前の腎機能障害は開心術およびCABGの周術期死亡や長期予後のリスクである⁴⁴⁹。米国胸部外科学会のデータベースでは、CABGを受けた483,914例のうち25%がステージG3以上のCKDを有していた⁴⁵⁰。術前にCKDがあると周術期のみならず、その後の遠隔成績も悪くなる^{450,451}。心臓手術後の急性腎不全の発症は1～10%にみられ^{442,452,453}、周術期死亡の大きな危険因子になっており、とくに、透析に至った場合の死亡率は50%を超える⁴⁵⁴。また、急性腎不全（血清Cr値の20%以上の上昇）の発症は退院後の死亡のリスクにもなっている⁴⁵⁵。急性腎不全の発症に関与する因子としては、年齢、うっ血性心不全の既往、糖尿病、術前の腎機能障害があげられる^{442,456}。術後の腎機能低下を予防するのに有効な手段は確立されてい

ないが、hANPを手術開始と同時に使用することにより腎機能の低下を抑制できるとする報告がある^{457,458}。また、駆出率（ejection fraction; EF）40%未満の患者を対象に、BNPとプラセボを比較した研究では、BNPの腎保護効果を認め、周術期のみならず6か月後の生命予後も改善していた⁴⁵⁹。今後のさらなる検討が待たれる。

Off-pump手術が腎機能の保持に有用であると報告されているが、これまでの報告のメタ解析の結果ではoff-pump手術の腎保護効果を支持するものと支持しないものがある⁴⁶⁰⁻⁴⁶²。さらに、術式（on-pump vs. off-pump）よりも腎不全の発症自体が長期予後に重要であるとされている⁴⁶³。

5.2.3

陽圧換気療法

睡眠呼吸障害を伴う心不全患者に対して陽圧換気療法（adaptive servo-ventilation; ASV）が保険収載されており、心機能の改善に伴い腎機能の改善も期待される。睡眠呼吸障害のある心不全患者において、12か月のASVの併用により、左室機能の改善と高感度CRPの軽減に伴いeGFRの改善を認めたと報告されている⁴⁶⁴。今後の普及に伴い、さらなる検討が必要である。

5.3

腎機能障害患者における生活習慣上の注意点

5.3.1

CKDを伴う循環器疾患患者における食事療法の基本

食事療法が必要な病態とそれに対する食事内容の要点および期待される効果を表24に示す¹⁵²。

a. 水分

尿の排泄障害がない場合には、水分は健常者と同様に自然の渇感にまかせて摂取する。腎機能が低下している場合、水分過剰摂取または極端な制限は行うべきではない。一日尿量として1～1.5L程度となる飲水量が適切である。

表 24 腎疾患の病態と食事療法の基本

病態	食事療法	効果
糸球体過剰濾過	食塩摂取制限（3 g/日以上 6 g/日未満） 蛋白質制限（0.6～0.8 g/kg 体重/日）	尿蛋白量減少 腎代替療法導入の延長
細胞外液量増大	食塩摂取制限（3 g/日以上 6 g/日未満）	浮腫軽減
高血圧	食塩摂取制限（3 g/日以上 6 g/日未満）	降圧、腎障害進展の遅延
高窒素血症	蛋白質制限（0.6～0.8 g/kg 体重/日）	血清尿素窒素低下 尿毒症症状の抑制
高カリウム血症	カリウム制限	血清カリウム低下

（CKD診療ガイド2012¹⁵²より）

極端な発汗などがない場合は“水分”として意識的に摂取する量は尿量より 200 mL 程度少ない量であり、これを基本に、発汗や下痢による体液喪失時には飲水量を調節するのがよい⁴⁶⁵⁾。

b. 食塩

CKD では食塩の過剰摂取により高血圧をきたしやすい。GFR の低下した状態では、食塩の過剰摂取により細胞外液量の増加を招き、浮腫、心不全、肺水腫などの原因となる。食塩摂取の数値基準については、これまでは日本高血圧学会が推奨する 6 g 未満¹⁸⁷⁾ を正常血圧者も含む CKD に対して推奨してきた。今回、いくつかの観察研究にて過度の塩分摂取制限が CVD および腎不全リスクの上昇をもたらすと報告されたため、下限として 3 g / 日以上という数値を導入することとした⁴⁶⁶⁻⁴⁶⁸⁾。ただし、CKD ステージ G1～G2 で高血圧や体液過剰を伴わない場合には、食塩摂取量の制限緩和も可能である。一方、ステージ G4～G5 で、体液過剰の徴候があれば、より少ない食塩摂取量に制限しなければならない場合があり、この場合には腎臓専門医と連携することが望ましい。

c. カリウム

高カリウム血症は、不整脈による突然死の原因となる可能性がある。心不全患者で RA 系阻害薬を用いた大規模試験の解析では、高齢者、男性、糖尿病、腎不全、RA 系阻害薬の併用で高カリウム血症の頻度が増加したという⁴⁶⁹⁾。カリウムの摂取量を制限するためには、生野菜や果物、海藻、豆類、いも類などカリウム含有量の多い食品を制限する。野菜、いも類などは大量の水でゆでると、カリウム含有量を 20～30% 減少させることができる。低蛋白食療法が実施されると、カリウム摂取量も同時に制限される。一方、最近では低カリウム血症と生命予後との関連も指摘されており、患者指導において血清カリウム値に留意することは重要である。

d. 代謝性アシドーシス

腎機能低下により腎臓からの酸排泄量が低下すると、血液中の重炭酸イオンが消費され、重炭酸イオン減少による高クロール (Cl) 性の代謝性アシドーシス [アニオンギャップ (anion gap; AG) 正常] となる。さらに腎機能低下が進行し、硫酸やリン酸などの不揮発性酸排泄低下が加わると代謝性アシドーシスは悪化し、その際には AG は増大する。

重炭酸濃度が低い場合 (目安として静脈血重炭酸濃度 < 22 mEq/L) は一貫して腎機能悪化や ESRD、死亡のリスクが示されており^{470,471)}、一方で高い場合 (目安として静脈血重炭酸濃度 ≥ 30 mEq/L) も死亡のリスクが上昇する⁴⁷²⁾。ステージ G3 以上の CKD に対しては、重曹あるいはクエン酸ナトリウムなどのアルカリ化薬で代謝性アシ

ドーシスを是正すると、腎機能低下および ESRD のリスクが低減することは多くの報告で示されている^{473,474)}。

代謝性アシドーシスの診断は動脈血または静脈血の血清重炭酸イオン濃度で行うが、かかりつけ医での実施は一般的ではない。その代替策として、血清ナトリウム値—血清 Cl 値 < 36 mEq/L (おもに血清重炭酸イオン濃度減少を反映) も参考になる。

代謝性アシドーシスの補正は、血清重炭酸イオン濃度 20 mEq/L 以上を目標とする。これは血清ナトリウム値—血清 Cl 値ではおおむね 32 mEq/L 以上にあたる。

e. 蛋白質

厚生労働省 (2015 年) の基準によると、健常日本人の蛋白質摂取推奨量は 0.9 g/kg/ 日である⁴⁷⁵⁾。腎臓への負荷を軽減する目的でステージ G3a では 0.8～1.0 g/kg 体重/ 日の蛋白質摂取を推奨する。ステージ G3b～G5 では蛋白質摂取を 0.6～0.8 g/kg 体重/ 日に制限することにより、おもに尿毒症やアシドーシスの軽減を介して腎代替療法 (透析、腎移植) の導入が延長できる可能性があるが、実施にあたっては十分なエネルギー摂取量確保と、医師および管理栄養士による管理が不可欠である。通常の食品のみで蛋白質制限の食事療法を行うと、エネルギー不足となる。この点を解決するには、低蛋白の特殊食品 (無～低蛋白含有量でありながら、エネルギー含有量の高い食品が市販されている) を日常の食事に取り入れるのも一つの方法である。

急性腎不全など、体蛋白の崩壊がなく安定した状態では蛋白質摂取量は、以下に示す方法により推定算できる (Maroni の式)。

$$\begin{aligned} & \text{蛋白質摂取量 (g/日)} \\ &= [\text{尿中尿素窒素 (mg/dL)} \times 1 \text{ 日尿量 (dL)} \\ & \quad + 31 \text{ mg/kg} \times \text{体重 (kg)}] \times 0.00625 \end{aligned}$$

f. エネルギー量

CKD 患者のエネルギー必要量は健常人と同程度でよく、年齢、性別、身体活動度によりおおむね 25～35 kcal/kg 体重/ 日が推奨される。肥満症例では 20～25 kcal/kg 体重/ 日としてもよい。摂取エネルギー量の決定後は、患者の体重変化を観察しながら適正エネルギー量となっているかを経時的に評価しつつ調整を加えることが現実的であろう。

g. 脂質

動脈硬化性疾患予防の観点より、CKD 患者でも健常者と同様に脂質の % エネルギー摂取比率は 20～25% とする。

h. カルシウムとリン

牛乳や小魚でカルシウムの摂取量を増加させようとする

ると、蛋白質およびリン摂取量が増加する。したがって、蛋白質制限が必要な患者では、カルシウムは薬剤で補給することになる。しかし、カルシウム製剤は腎不全において異所性石灰化や血管石灰化を促進する場合があるので注意を要する。

血清アルブミン濃度が4 g/dL未満では、補正カルシウム（Ca）濃度を以下の式で計算する。

$$\begin{aligned} & \text{補正 Ca 濃度 (mg/dL)} \\ &= \text{実測 Ca 濃度 (mg/dL)} + (4 - \text{血清アルブミン濃度 g/dL}) \end{aligned}$$

[例] Ca 7.8 mg/dL, アルブミンが3.1 g/dL の場合
補正 Ca = 7.8 + (4 - 3.1)
= 7.8 + 0.9
= 8.7 mg/dL となる。

腎機能低下を認める場合には、リン負荷の軽減が必要である。リン摂取量も蛋白質摂取量と密接な正の相関関係があるため、蛋白質摂取が制限されていれば、リン摂取量も同時に制限される。乳製品やレバー、しらす干し、ししゃも、丸干しなどの摂取では、リン摂取が多くなるので注意する。とくに、進行したCKD患者において低カルシウム血症が生じた際に、患者が自己判断で乳製品を積極的に摂取しているケースがしばしばみられるため、情報提供、注意喚起が必要である。食品添加物として用いられる無機リン（リン酸塩）は有機リンより吸収されやすいとされており、それを多く含む加工食品やコーラなどの清涼飲料水の過剰摂取は避けることが望ましい。

5.3.2 運動

CKDの各ステージを通して、過労を避けた十分な睡眠や休養は重要であるが、安静を強いる必要はない。心不全に対する運動療法を考慮する際には、心臓に対するメニューを優先し、腎機能低下が著しい場合には腎臓専門医と共同して調整することが望ましい。個々の患者では、血圧、尿蛋白、腎機能などを慎重にみながら運動量を調節する必要がある。呼吸数を大幅に増加させる運動は心臓への負担がかかるので、避けることが望ましい。目安は15～20%の増加、20呼吸/分程度である。貧血が高度の場合（8 g/dL未満）には心臓への負荷が大きくなるので、運動は控える。

運動の基本は歩行などの有酸素運動であるが、動的なレジスタンス（筋力）トレーニングも適宜取り入れる。適切に管理されたレジスタンストレーニングは蛋白質制限中のCKD患者において、腎機能悪化をきたすことなく筋肉量増加、蛋白質異化亢進抑制効果を示すことが知られて

いる^{476,477)}。

5.3.3 禁煙

喫煙は循環器疾患に対して増悪因子であることは明白であり、さらに最近ではCKD進行のリスク要因であることが明らかにされており⁴⁷⁸⁾、またいうまでもなく健康全体にも悪影響があり、禁煙は必須である。

5.3.4 飲酒

アルコールがCKDの悪化因子とはならないとの報告がある⁴⁷⁹⁾。ただし、過度の飲酒は代謝系への影響も顕著であり、避けるべきである。一般的な適正飲酒量はアルコール（エタノール）量として、男性では20～30g/日（日本酒1合）以下、女性は10～20g/日以下である。

6. 心腎同時保護

心腎連関が注目されているが、その基本は、腎障害が存在すると心血管事故の発症が加速される事実にある^{148,480)}。アルブミン尿や腎機能低下は将来の心血管事故の強力な予測因子である。したがって逆に、アルブミン尿や腎障害を抑制するRA系阻害薬や利尿薬には心血管事故を抑制し、心腎同時保護作用を発揮する可能性が期待される。

6.1 腎機能障害と心血管事故

腎機能障害の程度に応じて心血管事故が増加することはよく知られている^{155,168,481)}。最近、腎機能障害を促進させる危険因子が明らかにされつつある（表25）^{482,483)}。この腎症のリスクをみると、高血圧、糖尿病、肥満、脂質異

表 25 腎障害発現および進行の危険因子

- 高血圧
- 耐糖能障害、糖尿病
- 肥満、高脂血症、メタボリックシンドローム（生活習慣病）
- 膠原病、全身感染症
- 尿路結石、尿路感染症、前立腺肥大
- 慢性腎臓病の家族歴・低体重出産
- 過去の検診での尿所見の異常や腎機能異常、腎の形態異常の指摘
- 常用薬（とくにNSAIDs）、サプリメントなどの服用歴
- 急性腎不全の既往
- 喫煙
- 高齢
- 片腎、萎縮した小さい腎臓

NSAIDs：非ステロイド系抗炎症薬

常症、喫煙など動脈硬化性疾患に共通する危険因子が腎症にも作動していることが理解される。したがって、これらの共通リスクに対してはとくに積極的な軽減療法が必要である。

一方、心血管リスクに対する腎機能低下のインパクトは、既知の危険因子を補正するときわめて小さくなる⁴⁸⁴⁾。年齢は別として高血圧、脂質異常、それに貧血、高ホモシステイン血症など腎機能低下に伴って発現する因子が心血管事故を促進させている可能性も考慮すべきである。このように、心疾患患者を管理していくうえで、腎機能の評価は、心臓自体の評価と同様にきわめて重要である^{148,480)}。腎機能が低下するほど、心疾患の予後が悪くなるからである。腎機能が真に独立した心血管リスクであるかは定かではないが、さまざまなリスクの総和を表現する複合心血管リスクと考えておけば、臨床上きわめて有用である。

6.2

RA 系阻害薬の心腎同時保護作用

最も注目されるのは、腎障害例に対する RA 系阻害薬の有用性である。RA 系阻害薬の腎保護作用はすでに確立している⁴⁸⁵⁾。それに加え、腎障害例に RA 系阻害薬を投与すると、心血管事故の発症率を腎障害のない群と同レベルまで抑制できると報告されている⁴⁸⁶⁾。腎障害の存在する集団でこそ、RA 系阻害薬の心血管事故保護作用が強く獲得されるとの考え方が有力である⁴⁸⁷⁾。したがって、腎障害患者への RA 系阻害薬の投与は、腎不全への進行を阻止するためのみならず、心血管事故を抑制するためにも積極的に推奨されるべきである。RA 系阻害薬が、心腎連関の連鎖を断ち切ることによって心腎同時保護作用を発揮しているかは不明であるが、心不全でも腎不全でも同様に RA 系が悪循環を加速させる方向に働いており、RA 系を抑制すれば、両臓器に対して保護的に作用する。

腎障害患者に RA 系阻害薬を投与すると、腎機能低下や血清カリウム値上昇を認めることが少なくないが、その解釈には注意が必要である。一般に、投与3か月後までの30%未満のeGFR低下であれば、むしろRA系阻害薬によって腎糸球体に対する負荷が軽減された結果であり、腎保護作用が発揮されている証拠と考えられる⁴⁸⁸⁾。ただし、これ以上の低下があれば、さらに急速な腎機能低下が起こらないか厳重な監視が必要である。腎機能が悪化する場合には、RA系阻害薬をいったん中止し、両側性のRASや尿路通過障害を合併していないかの精査が必要である。心不全でも腎血流が著減している場合、RA系阻害薬によってGFRが急速に低下して血清Cr値が上昇することがある。この場合は、いったん減量し低用量から再開する。血清カ

リウム値が5.5 mEq/L以上に上昇した場合もRA系阻害薬を減量ないしは中止し、血液ガスを分析する。アシドーシスがあれば $\text{HCO}_3^- \geq 22 \text{ mEq/L}$ を維持するよう重曹(2~5 g/日)投与によって補正する。利尿薬を併用すれば集合管に達するナトリウムを増加させ、ナトリウムと交換にカリウムが尿中へ排泄される。それでも高カリウムを補正できないときにはイオン交換樹脂の投与も検討する。いずれにしても、腎機能低下例に対してRA系阻害薬を処方する場合には少量から開始することが原則である。

6.3

利尿薬の心腎同時保護作用

心不全に対して利尿薬は、体液量管理ならびに前負荷軽減療法として用いられており、食塩摂取量制限とともに重要な治療手段である⁴⁸⁹⁾。利尿薬や食塩制限はさらに、血圧日内リズムをnon-dipperからdipperへ正常化することによって循環系への負荷を軽減し、心血管事故を抑制すると想定される^{490,491)}。また、RA系阻害薬の心血管事故抑制効果を証明した大規模臨床研究のほとんどで、利尿薬が併用されていることにも注目すべきである。とくに、心不全の予後改善を明らかにしたTRACE (TRAndolapril Cardiac Evaluation) studyにおいて、利尿薬を併用しなかった群では、RA系阻害薬の臓器保護効果を認めていない事実が特筆すべきである⁴⁹²⁾。同様に、RA系阻害薬の心血管事故抑制効果は、減塩下でのみ得られているとの報告もある⁴⁹³⁾。このように、利尿薬は、単独のみならず、RA系阻害薬との併用でも心血管事故を抑制するよう作用していると考えられる。

IV. 末梢血管障害を合併した心疾患の管理

末梢血管障害を合併した心疾患の管理に関する勧告

- ① 労作性の下肢症状を呈する人、② 下肢の傷が治癒しない人、③ 50 歳以上で喫煙歴や糖尿病を有する人、④ 65 歳以上の人、のいずれかの項目に該当する場合は、末梢動脈疾患（PAD）のスクリーニング検査として足関節上腕動脈血圧比（ABI）の測定を考慮すべきである。 **推奨グレード A**
- 間歇性跛行肢や重症虚血肢に血行再建術を考慮する場合には画像診断が必要である。 **推奨グレード A**
- 画像診断が必要な場合、造影剤アレルギーや腎機能障害がなければ、multi-detector CT 血管造影（MD-CTA）や核磁気共鳴血管造影（MRA）検査が望ましい。 **推奨グレード B**
- 動脈壁石灰化の著明な患者やすでにステントの留置がされている患者では CT 検査よりも MRA 検査を最初に施行すべきである。 **推奨グレード B**
- 危険因子を合併する場合は各危険因子に対してガイドラインに沿った管理が必要である。 **推奨グレード A**
- 間歇性跛行肢と重症虚血肢は肢の予後、生命予後、治療が大きく異なるため、その区別が重要である。 **推奨グレード A**
- 間歇性跛行の初期治療として監視下運動療法と薬物療法（抗血小板薬）の併用が推奨される。 **推奨グレード A**
- 重症虚血肢の治療には血行再建術（バイパス術や血管形成術）が勧められるが、再建法の選択は病変部位と範囲、治療目標、実施施設の成績を考慮し決定する。 **推奨グレード B**
- PAD 患者には心血管イベントの抑制を目的として抗血小板薬を投与すべきである。 **推奨グレード B**
- 腹部大動脈瘤（AAA）患者においては動脈瘤の外径が男性では 5 cm まで、女性では 4.5 cm までは経過観察が望ましい。 **推奨グレード B**
- AAA の治療としてステントグラフト手術は高リスク症例に対し推奨される。 **推奨グレード B**

1.

末梢血管障害の疫学・予後

冠動脈疾患を有する患者では、大動脈を中心に末梢動脈においても粥状動脈硬化症を有している可能性が高い。粥状動脈硬化による閉塞性疾患としては閉塞性動脈硬化症 [arteriosclerosis obliterans; ASO または末梢動脈疾患 (peripheral artery disease; PAD)], 拡張性疾患としては腹部大動脈瘤 (abdominal aortic aneurysm; AAA) が代表的疾患としてあげられる。これらの合併疾患は、患者の生命や肢の予後を左右するため、本項では、まず ASO と AAA の 2 疾患を取りあげ、他の疾患については後述する。

1.1

閉塞性動脈硬化症

わが国の ASO 患者は、中規模の疫学調査研究の結果から無症候性を含めるとおよそ 30～40 万人と推測される^{494,495)}。また糖尿病患者では 10～15% に ASO を認め、CKD や血液透析患者においては糖尿病の有無にかかわらず高頻度に ASO を合併する⁴⁹⁶⁾。今後、人口の高齢化と生活習慣の欧米化の影響により、ASO の罹患率はさらに増加していくことが予想される。5,193 例の患者を対象とした日本の REACH registry の結果では、症候性冠動脈疾患患者の男女比は 76:24 であり、年齢別に 65 歳未満、65～75 歳未満、75 歳以上の 3 群に分けると、その患者比は 25:39:36 であったが¹³⁾、一方、症候性末梢動脈閉塞性疾患患者の男女比は 84:16 で男性に圧倒的に多く、3 群の患者比は 18:40:42 であり高齢者に多い。さらに、冠動脈疾患に合併した脳血管疾患と末梢動脈閉塞性疾患の割合はそれぞれ 16%、8% で、両者の合併は 2% であった。北米の比率もそれぞれ 16%、11%、3% であり、わが国と差はみられていない。しかし、わが国の末梢動脈閉塞性疾患に合併した冠動脈疾患と脳血管疾患の割合はそれぞれ 30%、21% であり、北米の比率がそれぞれ 62%、22% であるのに比し、末梢動脈閉塞性疾患に冠動脈疾患が合併する割合が約 2

分の1と少ないのが特徴である。

また、欧米の大規模研究に基づくコンセンサス [Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)] では以下の点が指摘されている⁴⁹⁷⁾。①冠動脈疾患患者は末梢動脈閉塞性疾患を合併する頻度が高い。②足関節上腕動脈血圧比 (ankle brachial pressure index; ABI) と CT 検査を用いた冠動脈石灰化の検討結果では、冠動脈石灰化の程度は ABI と相関する。③冠動脈疾患患者における末梢動脈閉塞性疾患の有病率は約 10～30% である。④剖検結果からみると、心筋梗塞による死亡患者では他疾患による死亡患者の 2 倍の頻度で腸骨動脈と頸動脈に狭窄病変が認められる。

TASC II によれば、末梢動脈閉塞性疾患全体として、主要心血管イベント (心筋梗塞、脳梗塞および血管障害) による死亡率は、5～7%/年である。重症虚血肢を除く末梢動脈閉塞性疾患患者では、非致死性心筋梗塞の罹患率は年間 2～3% であり、狭心症は年齢適合対照群よりも約 2～3 倍高い。この患者群の 5 年、10 年、15 年での死亡を含む心血管イベントの発生率は、それぞれ約 30%、50%、70% である。末梢動脈閉塞性疾患患者の死因は、冠動脈疾患が 40～60%、脳血管疾患が 10～20% であり、その他の死因の大部分は大動脈瘤破裂で約 10% を占める。末梢動脈閉塞性疾患患者が心血管系以外の原因で死亡するのは 20～30% のみである。間歇性跛行患者の死亡率は非跛行患者よりも平均 2.5 倍高い。間歇性跛行患者群と年齢適合対照群との死亡率の差は、喫煙、高脂血症および高血圧といった危険因子を考慮してもその差が消失しないため、末梢動脈閉塞性疾患はこれらの危険因子とは独立しており、広範で重症の全身性粥状動脈硬化症の一徴候であることを示す。

1.2

腹部大動脈瘤

動脈瘤とは、動脈が正常動脈径の 1.5 倍以上拡張した状態をさす。健常日本人で男女比が 1:1 の集団での腹部大動脈径の平均は 1.93 ± 0.26 cm (標準偏差) であると報告されている⁴⁹⁸⁾。欧米人と日本人の腹部大動脈径には差がなく、腹部大動脈径が 3 cm 以上に拡張したものを腹部大動脈瘤 (AAA) と呼ぶ。欧米人では大動脈に局限した AAA が多いのに対して、日本人では総腸骨動脈まで瘤状拡張が続く場合が多い。また、日本人では AAA から腎動脈が分岐することは非常に少なく、また総腸骨動脈まで瘤状拡張が続く、さらに、総腸骨動脈が太くやや短いという形態的特徴がある。

わが国の AAA に関する疫学研究はきわめて限られてい

る。久山町研究では連続剖検 1,234 例のうち 1.7% に AAA を認めたと報告されている⁴⁹⁹⁾。一方、60 歳以上の日本人を対象とした腹部エコーによるスクリーニングでは 0.3%、50 歳以上を対象とした CT による調査では 0.47% の罹患率が報告されており、後述する欧米における AAA の頻度と比較し著しく低い⁵⁰⁰⁾。

欧米では、45～54 歳男性の 1.3%、75～84 歳男性の 12.5% に AAA がみられる³⁶⁹⁾。女性では年齢間で大きな差はなくその頻度は 0～5.2% であり、男女比は 4:1 である。AAA 患者の 22%、広範囲に動脈拡張を認める患者の 35% に AAA の家族歴が認められる。AAA 術後患者の 5 年生存率は 70% であるのに対して、AAA のない年齢・性適合対照群の 5 年生存率は 80% と報告されている。この生存率の差は、心疾患、慢性閉塞性肺疾患、腎障害、喫煙といった AAA 患者特有の合併症の有無によるものである。65～73 歳までの 4,404 例を対象とした調査によれば、AAA 患者の頻度が 4.2% であるのに対し、慢性閉塞性肺疾患合併例は 7.7% である。AAA 拡大率は、通常 2.6 mm/年であるが、ステロイド使用群では 4.7 mm/年となり、ステロイド剤の使用により動脈瘤の拡大が促進されることが報告されている⁵⁰¹⁾。

2.

末梢血管疾患の病態と重症度

ASO は全身に発生する動脈硬化症の一部分症であり、下肢動脈に発生した粥状硬化性閉塞症をさし、ABI が 0.9 未満の場合と定義する。一方、動脈瘤は、動脈外径が正常外径の 1.5 倍以上に限局的に拡張した状態と定義される⁵⁰²⁾。腹部大動脈の外径は約 2.0 cm であるので⁴⁹⁸⁾、一般的には外径が 3.0 cm 以上となった状態が AAA と定義される。両疾患ともに男性、喫煙者に多く加齢に伴って増加するのは共通であるが、閉塞性疾患に固有の危険因子として、高血圧、糖尿病、脂質異常症などがあげられる。一方、拡張性疾患では家族歴が危険因子としてあげられている⁵⁰³⁾。

2.1

閉塞性動脈硬化症

2.1.1

頻度と危険因子

わが国における ASO に関する大規模な調査では、男性比率が 84%、平均年齢 72.7 歳であり⁵⁰⁴⁾、近年報告された海外 (わが国を含む世界 44 か国: REACH registry) における ASO 患者の男性比率: 70.7%、平均年齢: 69.2 歳と比

較すると、わが国では高齢者が多く男性に高頻度である⁵⁾。REACHregistryにおける日本人5,193例のサブ解析では、ASO症例627例における男性比率は83.7%、平均年齢72.2歳であり、前述の報告²⁶⁾とほぼ一致していた⁵⁾。また、ASOによる間歇性跛行の罹患率は、60歳前後の男性で3～6%と報告されている⁵⁾。末梢血管障害の危険因子としては、性別（男性に多い）、年齢、喫煙、高血圧、糖尿病、脂質異常症、炎症マーカー、過粘稠度と凝固能亢進状態、高ホモシステイン血症、慢性腎不全があげられている。TASC IIでは、各危険因子の重みが報告されており（図12）⁴⁹⁷⁾、オッズ比は喫煙、糖尿病が3.0～4.0と最も高い。

2.1.2

多発病変部位

非糖尿病例では、粥状硬化性病変は腎動脈下腹部大動脈から腸骨大腿動脈までの領域を中心に発生する。これに対して糖尿病患者では下腿動脈に最初に病変が発生しやすく、腸骨大腿動脈領域単独の病変は5.8%以下と報告されている⁵⁰⁵⁾。しかし下腿動脈病変が進行しても足部動脈は開存していることが多く、また動脈中膜の石灰化は下腿動脈までは高度に認められるが、足趾動脈では比較的軽度にとどまっていることが少なくない⁵⁰⁶⁾。

2.1.3

重症度と予後

閉塞性疾患でも典型的な症状を呈する症例は約3分の1と推定されており、無症状か非定型的症状の症例が約3分の2を占めるため、スクリーニング検査の重要性が提唱されている。ABIを測定し血行障害を評価することが重要で

ある。

50歳以上の無症候性のPADも含めた検討では、初期臨床症状として、下肢疼痛が30～40%、典型的間歇性跛行が10～35%、重症虚血肢（安静時疼痛および虚血性潰瘍・壊疽）が1～3%であり、無症候性が20～50%を占める。重症虚血肢以外の5年後の転帰は、下肢合併症としては、70～80%の症例が間歇性跛行のまま安定しており、間歇性跛行の悪化が10～20%、重症虚血肢に至るのは5～10%である。しかし、5年間での心筋梗塞や脳梗塞などの心血管系合併症の発生率は20%にのぼり、5年死亡率は10～15%である。死因の75%が心血管系合併症に起因する（図13）⁴⁹⁷⁾。

重症虚血肢の症例では、1年生存率は75%と不良であり、肢の予後として大切断に至る症例が30%にのぼる。またABIはASO症例の生命予後を予測する有力な因子とされており、McDermottらはABIが0.3以下の症例では、ABIが0.5～0.9の症例と比較して死亡率が1.8倍であると報告している⁵⁰⁷⁾。

わが国では、血管造影にてASOと診断された症例791例（平均年齢66歳、男性678例）を対象として生命予後および日常生活状況について検討した報告がある⁵⁰⁸⁾。平均観察期間は7年で、死亡が229例（29%）に認められ、死因には心疾患、脳血管障害が多くみられた。日常生活状況は562例から得られ、「不自由なし」が49.1%、「日常生活に制限あり」が38.3%、「不自由である」が10.3%、「大変不自由である」が2.3%であり、なんらかの日常生活制限が約半数に認められた。

2.2

腹部大動脈瘤

2.2.1

頻度と危険因子

AAAを治療または診断した症例数からの推定では、罹患率は人口10万人年あたり3～117人とされている⁵⁰⁹⁾。50歳以上の男性を対象としたスクリーニングでは、新たなAAAの診断率は1,000人年あたり3.5人であり、5.5年後に新たなAAAを認めた率は2%である⁵¹⁰⁾。一方、60歳以上の日本人を対象とした超音波のスクリーニングでは0.3%⁵¹¹⁾、50歳以上の日本人を対象としたCT検査では0.48%の診断率が報告されている⁵¹²⁾。AAAの危険因子としては、性別（男性に多い）、年齢、喫煙、家族歴が報告されている。AAAの罹患率は50歳以上で増加し、男性が女性の2～6倍の危険率である。

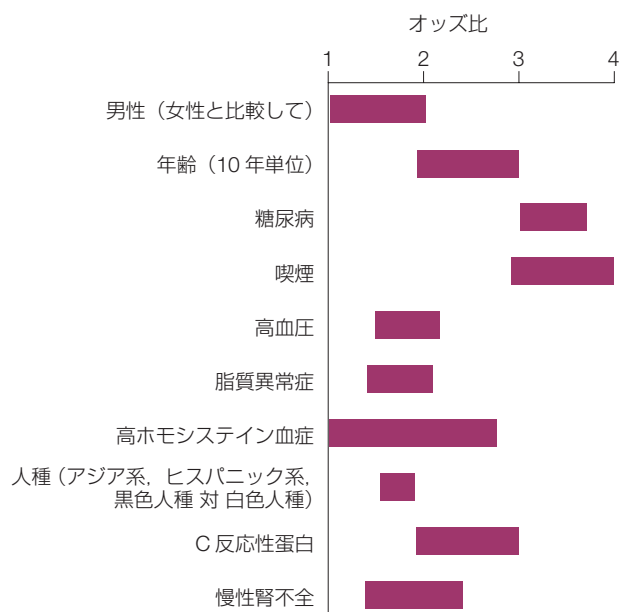


図12 症候性末梢動脈疾患の危険因子のオッズ比
(下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針II, 2007⁴⁹⁷⁾ より)

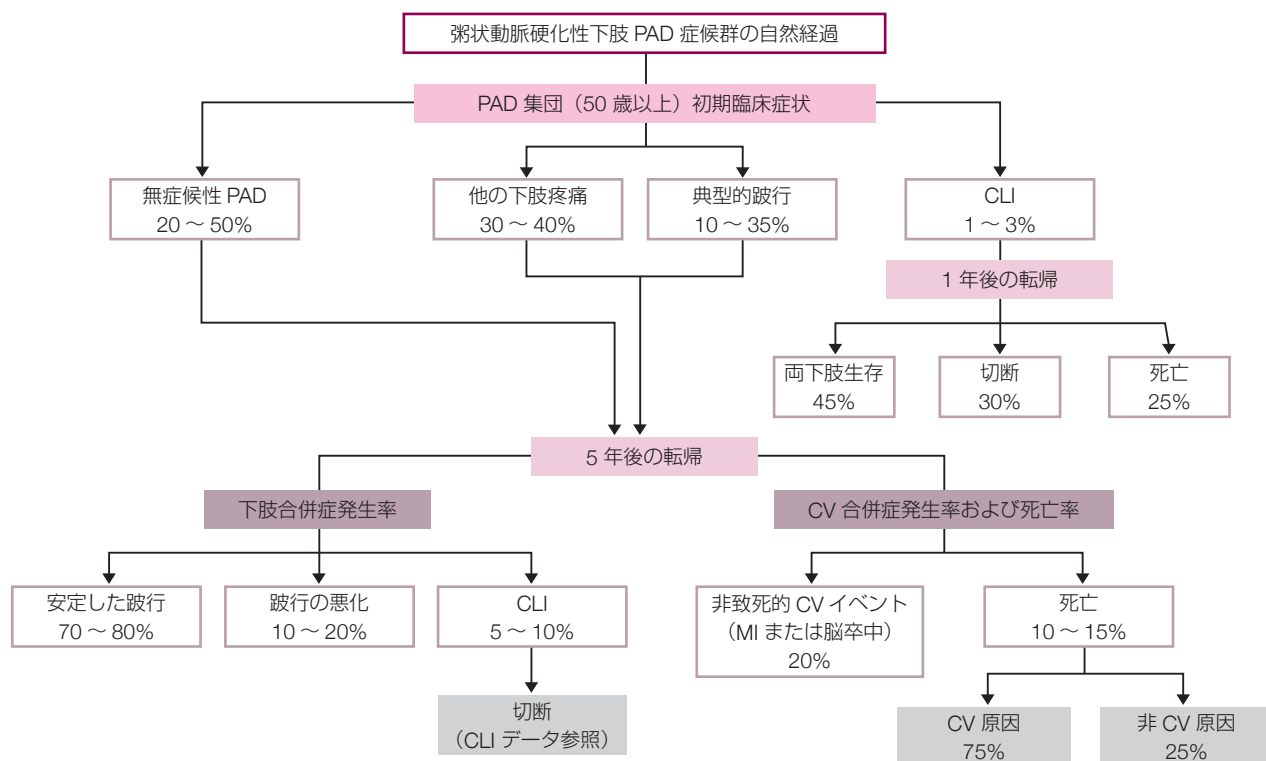


図 13 5 年間で閉塞性動脈硬化症の自然経過

PAD：末梢動脈疾患、CLI：重症下肢虚血、CV：心血管、MI：心筋梗塞
(下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II, 2007⁴⁹⁷⁾ より)

2.2.2

病態

AAA は動脈硬化のみでは発生機序を説明しきれないことより、現在では変性ないしは非特異的要因に起因するとされている。本疾患では中膜の弾性線維や平滑筋細胞の減少による中膜の破壊が慢性炎症とともに発生し、インターロイキン-6 (IL-6)、マトリックスメタロプロテアーゼ-9 (MMP9)、Jun N 末端キナーゼ (JNK) などの活性化が動脈瘤の増大につながる⁵¹³⁾。また動脈瘤の形成後は、高血圧により瘤の増大傾向が強まるが、瘤径の増大により破裂の危険性も高くなる。

瘤壁にかかる力は LaPlace の法則に従い、瘤径 (最大短径) が増大するほど大きくなるが、血圧が高いほど壁応力も大きくなる。UK Small Aneurysm Trial では 7 年間の破裂頻度は、瘤径 3~3.9 cm で 2.1%、4~5.5 cm で 4.6%、5.5 cm 以上では 20% と報告されている⁵¹⁴⁾。種々の報告から推定した年間破裂率が動脈瘤の最大短径別に報告されているが (表 26)⁵¹⁵⁾、最大短径以外に、高血圧、慢性閉塞性肺疾患、喫煙が瘤破裂の独立した危険因子とされている。また動脈瘤径が 5.4 cm になるまで手術せずに経過観察した研究結果では、年間の破裂頻度は男性で 0.6% であり、男性を 1.0 とした場合の女性のオッズ比は 4.0 であ

表 26 腹部大動脈瘤における最大短径別の推定年間破裂率

最大短径	年間破裂率
4.0 cm 未満	0%
4.0 ~ 4.9 cm	0.5 ~ 5.0%
5.0 ~ 5.9 cm	3 ~ 15%
6.0 ~ 6.9 cm	10 ~ 20%
7.0 ~ 7.9 cm	20 ~ 40%
8.0 cm 以上	30 ~ 50%

(Brewster D, et al. 2003⁵¹⁵⁾ より)

り、女性で破裂の危険性が高い結果であった。この結果から、無症候性の腎動脈分岐部および腎動脈下の AAA において、男性で大動脈瘤径 5.0 cm 以下、女性で大動脈瘤径 4.5 cm 以下の場合には経過観察が望ましいと考えられる³⁶⁹⁾。わが国では、4.0 cm 以上の AAA 260 例を対象として、5.0 cm 以上で手術治療をした報告があるが、5.0 cm 未満での経過観察群 135 例では破裂例はなく、破裂した 14 例は全例で 5.0 cm 以上であった⁵¹⁶⁾。経過観察群が 135 例と少ないものの、4.0~4.9 cm の瘤径の場合、欧米での結果から推定された破裂率より低い傾向であった。

他方、欧米の健常人における腎動脈下の腹部大動脈の平均直径は、男性 1.41~2.39 cm、女性 1.19~2.16 cm

と報告されている⁵⁰²⁾。健常日本人で男女比1:1の集団の腹部大動脈径は 1.93 ± 0.26 cm（標準偏差）であり⁴⁹⁸⁾、健常人の腹部大動脈径からみる限り、日本人と欧米人で有意な差があるとはいえない。とくに被覆ステントの適応において、被覆ステントの単回治療のリスクが低いという理由で、小口径のAAAに多用されるエビデンスは乏しい。

AAAがなく総腸骨動脈瘤が単独で存在する場合は、総腸骨動脈瘤の直径3.0 cm未満では破裂することはないとされており、3.0 cmまでは経過観察が可能である。またAAAの形態が嚢状の場合には紡錘状動脈瘤よりも破裂しやすいと一般に考えられているが、そのエビデンスはなく、形状の変化速度のほうが重要であろう。

2.2.3 合併症

時に起こる合併症として、壁血栓からの足趾部への塞栓（blue toe 症候群）や血栓形成による凝固因子の消費により生じる播種性血管内凝固（disseminated intravascular coagulation syndrome; DIC）がある。DICの発生頻度は約0.5～6%とされている⁵¹⁷⁾。Blue toe 症候群として足趾部の点状壊死やチアノーゼを認めた場合は、AAAからの塞栓症を疑って精査する。また、AAA症例において出血傾向を有する場合や手術を施行する前には、血小板数、フィブリノーゲン、FDP（fibrin degradation product：フィブリン分解物）値を測定し、凝固因子の消費が生じていないかどうか検討する。

まれにAAAの血栓性閉塞、大動脈瘤静脈瘤、大動脈瘤腸管瘻を合併することがある。AAAが血栓性閉塞をきたした場合は、身体所見および低侵襲検査のみでは腹部大動脈腸骨動脈閉塞症として診断されるので、腹部エコーや腹部CTにてAAAの有無を確認しておく必要がある。大動脈瘤静脈瘤の症例では、腹部に連続性血管雑音を聴取し、造影CTでは動脈相において下大静脈の造影像を認めるので診断が可能である。AAAを有する症例で吐血や下血をきたし、上部下部内視鏡検査で異常所見を認めない場合は大動脈瘤腸管瘻を疑う。しかしまれに上部消化管内視鏡で十二指腸水平部に瘻孔または粘膜びらんを認め、腹部造影CTではAAAの近位部に空気像を認めることがある。

3.

閉塞性動脈硬化症の評価と治療

3.1

症候

ASOにおける“無症候性”とは、症状はないが動脈の閉塞または狭窄のある一群をさす。ABIが0.90以下の群ではメタ解析により、Framingham リスクスコアと独立して総死亡率が高いことが示されている（Minds エビデンスレベルI）⁵¹⁸⁾。この群の一部が無症候性である。また、ほとんどが無症候性と考えられるABIが0.91～0.99の群も以前は正常域として判断されたが、最近の研究ではABIが1.0以上の正常者に比べて生命予後は不良であることが判明したため、いわゆる境界領域として扱われることとなった⁵¹⁹⁾。この無症候性症例と非定型な下肢症状を有する例をあわせるとPAD患者の3分の2以上を占めているため、多くのPAD患者でASOの診断および治療が不十分となっている⁵²⁰⁾。この境界領域の認識を受けて、①労作性の下肢症状を呈する人、②下肢の傷が治癒しない人、③50歳以上で喫煙歴や糖尿病を有する人、④65歳以上の人、のいずれかの項目に該当する場合には、スクリーニングとしてABI測定を推奨すると示された（推奨グレードA）⁵²¹⁾。

“間歇性跛行”とは、動脈病変より末梢側の血流量が運動時の酸素需要に対して不十分なため、下肢とくに下腿筋の虚血をきたし、歩行時に同領域の筋肉痛や不快な感じとして自覚されるものをさす。一定時間（約10分以内）の休息で虚血によって生じた代謝産物の蓄積が解消されるため、疼痛が軽快し再度ほぼ同じ距離を歩行できるようになる。典型的には腓腹部に生じるが大腿部や臀部に及ぶこともあり、典型的跛行はPAD患者の約3分の1に生じる。心疾患や肺疾患により十分な歩行が不能な患者では典型的な症状が出にくいので注意を要する。

“重症虚血肢”は、下肢虚血により足部を主体とした慢性虚血性安静時痛や潰瘍・壊疽をきたした状態である。ここでいう“慢性”とは症状が2週間以上継続することをさす。

3.2

診断

3.2.1

問診

通常、患者は間歇性跛行の段階で受診することが多い。症状の重症度を知るため、跛行が生じるまでの距離、時間、歩行速度、平地歩行か坂道・階段の歩行か、などを聴取する。鑑別診断として最も重要なものは脊柱管狭窄症による跛行である。一般的に神経原性の跛行では、症状の変動がある、歩行開始時に症状が強い、前屈姿勢で症状が緩和する、などの特徴があり、適切な問診で多くは鑑別可能である。また高血圧症、脂質異常症、糖尿病、喫煙歴などの危険因子の有無を確認する。とくに重症虚血肢では糖尿病合併の有無が重要である。

3.2.2

身体所見

視診で足部のチアノーゼや蒼白の有無、筋肉の萎縮とともに潰瘍、壊疽の有無と部位を確認する。糖尿病では虚血症状がなくても潰瘍、とくに踵部潰瘍や趾間の穿通性潰瘍を生じることがある。

触診で総大腿動脈以下の動脈拍動、聴診で腸骨動脈から総大腿動脈領域の血管雑音を評価する。無症状であっても動脈拍動の減弱（左右差）と血管雑音は、有意な狭窄性病変を示唆する。この患者群の一部に限局性病変〔TASC (Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document on Management of Peripheral Arterial Disease) A 型、表 28・29 (74, 75 頁を参照)] を有する患者が含まれており、治療対象となることがある。皮膚温の左右差も重要な所見である。潰瘍や壊死を有する重症虚血肢では、部位、大きさ、深さ（腱や骨の露出の有無）、感染の有無（周囲の発赤、腫脹、圧痛、膿の貯留）を評価し、細菌培養検査（潰瘍底部からの検体採取が望ましい）を行う。

3.2.3

非侵襲的診断法

慢性動脈閉塞症では通常、末梢動脈拍動は触知できないため、ドブラ血流計を用いて足関節レベルでの動脈のドブラ音を聴取できるか否かを評価する（図 14）。また血圧計と組み合わせ、両側上腕動脈と足関節動脈（足背、または後脛骨動脈）の収縮期血圧をドブラ血流計で測定し、左右上腕の高いほうの収縮期血圧を分母とし、足関節収縮期血圧（ankle pressure; AP）を分子として、その比である ABI を算出する。注意点は、上下肢ともにドブラ血流計で収縮期圧を測ることと、マンシートの幅は適切なサイズを用い（通常、四肢直径の 1.2 倍）、ゆるすぎず強すぎず適切



図 14 ドブラ血流計による足関節血圧の測定

ドブラ血流計を後脛骨動脈か足背動脈にあて、足関節上にマンシートを巻いて収縮期血圧を測定する。

な強さで巻くことである。最近では流速脈波（pulse wave velocity; PWV、容積脈波で測定）と同時に四肢血圧を自動的に測定できる機器が市販されており、測定は簡便化されているが、このとき用いられる血圧は通常、オシロメトリック法による測定であり、ドブラ法とはよく関連するものの同一ではない。一般的には安静時 $ABI \leq 0.90$ を有意病変ありとするが、 $ABI > 1.40$ の場合も血管の石灰化が強度であることを示唆し、病的と考えられる（Minds エビデンスレベル II）⁵²¹⁾。また前述したように、最近では $0.91 \leq ABI \leq 0.99$ を境界値として扱い、下肢症状は無症状であっても心血管イベントに注意すべき群とされている（Minds エビデンスレベル II）⁵²¹⁾。間歇性跛行肢の重症度を客観的に測定する方法としては、運動負荷時の下肢痛出現距離と最大歩行可能距離、負荷後の ABI の低下と回復などを指標とすることが最も合理的である。通常、わが国ではトレッドミルを用い、傾斜 12 度、時速 2.4 km/時（欧米では 3.2 km/時）、5 分間の負荷を用いるが、最近ではより簡便な方法として質問票〔疾患特異的歩行能力評価（walking impairment questionnaires; WIQ）〕で代用することもある。重症虚血肢ではとくに足関節や足趾血圧の絶対値が重要で、足関節血圧が 50 mmHg 以下、足趾血圧は 30 mmHg 以下が重症虚血肢を起こす閾値とされているが、糖尿病患者では足趾血圧の閾値はこれより高く 50 mmHg 以下とされている。足関節血圧は、虚血性安静時痛の患者では通常、30～50 mmHg である。また虚血性潰瘍の治癒には 50～70 mmHg 以上の血圧が必要である。

米国健康栄養調査の結果では、 $ABI < 0.90$ で定義された PAD 患者の有病率は、50～59 歳で 2.5% であり、70 歳以上では 14.5% に上昇した⁵²²⁾。症候性 PAD 患者と無症候性 PAD 患者の比は 1:3～1:4 である。また米国の最近

の研究では、同様定義で40歳以上では5.9%の人がPADに罹患しているとされている。そのうち3分の2の人がなんら治療されていないが、さまざまな危険因子を除いてもPADは独立したすべての原因の死亡要因（HR：1.9）であるとされている⁵²³⁾。

他の検査方法としては、経皮的酸素分圧、レーザー・ドプラを用いた皮膚灌流圧が用いられており、経皮的酸素分圧の閾値は30 mmHg未満とされている。とくに皮膚灌流圧（skin perfusion pressure; SPP）は足趾血圧とよく相関し、かつABIのように動脈の石灰化による誤差が少ないため、最近では広く普及している。SPPでは20 mmHg以下では創傷の治癒は望めず、30 mmHg以上であれば傷の治る可能性は高いとされている⁵²⁴⁾。

画像診断としては血管エコーによる動脈病変マッピング（Duplex scan）が広く施行されるようになってきており、とくに血管内治療を考慮する場合には血管エコーによる評価が有用である（図15）。外科的血行再建術に際しては、血管エコーにより動脈の中樞側吻合と末梢側吻合予定部の壁性状（肥厚の程度、石灰化の有無）や各部位の流速波形を評価するとともに、伏在静脈の太さや性状によりグラフトの選択や手術術式を決定する。

3.2.4

侵襲的診断法

最近の画像診断の進歩はめざましく、かつては必須とされた血管造影に比べてより低侵襲であるmulti-detector CT血管造影（MD-CTA）やMRA検査が、最初に施行すべき画像診断法として推奨されている（推奨グレードB）^{525,526)}。とくにMD-CTAは、解像度の改良と三次元像の作成、造影剤の減量や撮影時間の短縮など、近年改善されてきており、末梢血管疾患に対して最初に施行すべき画像診断法として位置づけられている。血管エコーと同様に、血管造影で血流の確認ができない場合でもMD-CTAでは遅い時相で造影されることがあり、血管造影より有用なことがある。しかしながら動脈壁の石灰化や留置されたステントによるアーチファクトが生じ、内腔の開存性を評価することが困難となるため、壁石灰化が多く認められるような患者では、MRAが最初に施行すべき画像診断法として推奨されている。

一方、血行再建治療を行う場合には血管造影を必要とすることが多く、この際には身体所見および非侵襲的検査法や、CT検査などで大略の病変範囲を判定してから血管造影を施行することが望ましい。血行再建の適応外と考えられる場合に安易に血管造影を行うのは望ましくない。下腿動脈より末梢へのバイパス術が適応として考えられる場合は、とくに経動脈的DSA検査を追加して行うほうが診

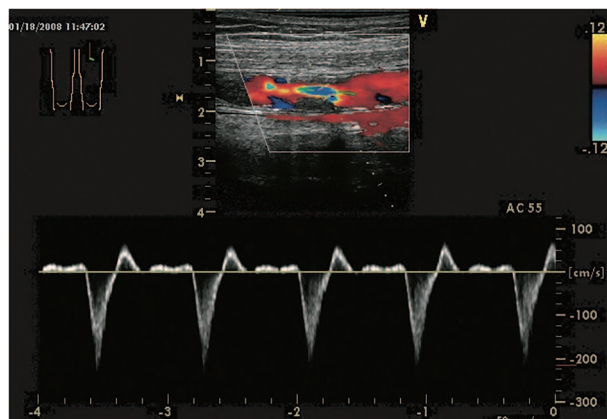


図15 血管エコー

浅大腿動脈の狭窄部位を示す。カラードプラにより血流に乱れがあり、流速波形でもピークが鋭化し流速が増大することで狭窄があるのがわかる。

断はより正確となる。血管造影では、狭窄の程度、閉塞範囲、側副血行路が的確に評価でき、血管内治療や手術に関する治療方針の決定にはきわめて有用である。しかしながら、ある一定時間しか撮影できないため、血流が非常に遅い場合は開存していても造影されないことがある。そのような場合でも血管エコーでは血流が認められることがあり、浅大腿動脈領域では血管エコーの併施を推奨する報告や、血管内治療に際して血管エコーを有用とする報告も散見される。

3.2.5

重症度評価

古典的にはFontaine分類が用いられてきたが、症状と所見が混在しやや客観性に欠けるため、最近ではより客観的な足関節血圧を加味したRutherford分類も用いられるようになってきた（表27）⁵²⁷⁾。しかし重要なのは、間歇性跛行肢（非重症）か重症虚血肢かの区別である。この二者では後述するように、治療方針のみならず、肢の予後、生命予後とも大きく異なる。

表27 Fontaine分類およびRutherford分類

Fontaine 分類		Rutherford 分類		
度	臨床所見	度	群	臨床所見
I	無症候	0	0	無症候
IIa	軽度の跛行	I	1	軽度の跛行
IIb	中等度～重度の跛行	I	2	中等度の跛行
		I	3	重度の跛行
III	虚血性安静時疼痛	II	4	虚血性安静時疼痛
IV	潰瘍や壊疽	III	5	小さな組織欠損
		III	6	大きな組織欠損

（Rutherford R, et al. 1986⁵²⁷⁾ より）

3.3

治療

3.3.1

間歇性跛行

間歇性跛行の治療を行う前に心機能の評価をあらかじめ行っておくことが望ましい。歩行距離延長に伴う心負荷増大によって心不全や狭心症の発症が予測されるような場合は、心機能改善の治療を優先させてから下肢の治療を行うよう心がける。TASC II では、ABI が 0.90 未満であれば、まず監視下での運動療法と薬物療法 [6.1.1 抗血小板薬 (81 頁を参照)] の併用を推奨しているが (推奨グレード A)⁵²⁸⁾、はじめから効果の期待できない跛行肢にこれらの治療を強いるのは適切でない。歩行後に、低下した ABI が回復するまでの時間が著しく延長している肢では、運動療法の効果は期待できず、最初から血管内治療やバイパス手術を考慮すべきである (Minds エビデンスレベル VI)⁵²⁹⁾。間歇性跛行治療の目的は“肢機能の回復”にあり、歩行後の回復時間評価、身体的・精神的・社会的機能評価 [SF-36 (MOS Short-Form 36-Item Health Survey) など]、WIIQ⁵³⁰⁾、本人の希望などを総合的に判断して治療法を選択する。

3.3.2

重症虚血肢

重症虚血肢の治療目的は“心血管系リスクの改善”とともに“肢切断の回避”にある。重症虚血と診断された肢には、血行再建術 (バイパス術や血管形成術) が勧められ

るが、その選択は、病変部位と病変のパターン、患者の希望、施設の成績を考慮し決定する (推奨グレード B)。糖尿病患者や透析患者では、局所の血流不全や感染といった局所因子だけでなく、低栄養、貧血、心不全合併といった全身因子を総合的に判断し、治療法を選択する⁵²⁸⁾。

3.3.3

血行再建術

血行再建術には大きく分けて、①バイパス手術と②血管内治療がある。同等の短期・長期成績であれば血管内治療を優先すべきとされているが、長期成績の点で優劣が明確でない領域が多いのが現状である。そのなかで腸骨動脈領域 (TASC D 型) は血管内治療の成績が安定しており、バイパス手術と比べた遠隔期成績に差がないため、カテーテルを用いた血管内治療が優先的に行われることが多い。また、血管内治療の可否や成績は病変の部位と範囲、閉塞か狭窄かの違いにも左右される。したがって血行再建術を考慮するには病変の正確な診断が必要であり、そのためには血管造影を要することが多い。TASC II では、大動脈腸骨動脈領域 (表 28)⁴⁹⁷⁾、大腿膝窩動脈領域 (表 29)⁴⁹⁷⁾ の病変を A～D 型に分類し、A 型・B 型病変では血管内治療を、C 型病変では手術治療ではハイリスクとなる患者に血管内治療を、D 型病変では手術治療を優先すべきとしているが⁵²⁸⁾、血管内治療は急激な進歩をみせており、最近では C 型や D 型病変でも血管内治療を行うことがある。とくに患者が重症であるときは治療の安全性を優先し血管内治療を行う傾向にあるが、安易な適応は虚血をより悪

表 28 大動脈腸骨動脈病変の TASC 分類

A 型・B 型病変では血管内治療を、C 型病変では手術治療ではハイリスクとなる患者に血管内治療を、D 型病変では手術治療を優先する。

A 型病変	・ CIA の片側あるいは両側狭窄 ・ EIA の片側あるいは両側の短い (≤ 3 cm) 単独狭窄
B 型病変	・ 腎動脈下部大動脈の短い (≤ 3 cm) 狭窄 ・ 片側 CIA 閉塞 ・ CFA には及んでいない EIA での 3～10 cm の単独あるいは多発性狭窄 ・ 内腸骨動脈または CFA 起始部を含まない片側 EIA 閉塞
C 型病変	・ 両側 CIA 閉塞 ・ CFA には及んでいない 3～10 cm の両側 EIA 狭窄 ・ CFA に及ぶ片側 EIA 狭窄 ・ 内腸骨動脈および / または CFA 起始部の片側 EIA 閉塞 ・ 内腸骨動脈および / または CFA 起始部あるいは起始部でない、重度の石灰化片側 EIA 閉塞
D 型病変	・ 腎動脈下部大動脈腸骨動脈閉塞 ・ 治療を要する大動脈および腸骨動脈のびまん性病変 ・ 片側 CIA、EIA および CFA を含むびまん性多発性狭窄 ・ CIA および EIA 両方の片側閉塞 ・ EIA の両側閉塞 ・ 治療を要するがステントグラフト内挿術では改善がみられない AAA 患者、あるいは大動脈または腸骨動脈外科手術を要する他の病変をもつ患者の腸骨動脈狭窄

TASC: Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document on Management of Peripheral Arterial Disease, CIA: 総腸骨動脈, EIA: 外腸骨動脈, CFA: 総大腿動脈, AAA: 腹部大動脈瘤 (下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II, 2007⁴⁹⁷⁾ より)

表 29 大腿膝窩動脈病変の TASC 分類

A 型・B 型病変では血管内治療を、C 型病変では手術治療ではハイリスクとなる患者に血管内治療を、D 型病変では手術治療を優先する。

A 型病変	- 単独狭窄 ≤ 10 cm 長さ - 単独閉塞 ≤ 5 cm 長さ
B 型病変	- 多発性病変（狭窄または閉塞）、各 ≤ 5 cm - 膝下膝窩動脈を含まない ≤ 15 cm の単独狭窄または閉塞 - 末梢バイパスの流入を改善するための脛骨動脈に連続性をもたない単独または多発性病変 - 重度の石灰化閉塞 ≤ 5 cm 長さ - 単独膝窩動脈狭窄
C 型病変	- 重度の石灰化があるかあるいはない、全長 > 15 cm の多発性狭窄または閉塞 2 回の血管内インターベンションに、治療を要する再発狭窄または閉塞
D 型病変	- CFA または SFA (> 20 cm、膝窩動脈を含む) の慢性完全閉塞 - 膝窩動脈および近位三分枝血管の慢性完全閉塞

TASC: Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document on Management of Peripheral Arterial Disease, CFA: 総大腿動脈, SFA: 浅大腿動脈

(下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II, 2007⁴⁹⁷⁾ より)

化させる場合があり、注意を要する。とくに膝下病変に関してはいまだ問題点も多く、血管内治療とバイパス手術の利点・欠点を双方から慎重に検討し判断する必要がある。

3.4

予後、心疾患との関わり

間歇性跛行患者の肢の予後は一般に良好である。5 年後に症状が悪化するの約 25% で、そのうち約 3 分の 1 が重症下肢虚血をきたすが、切断を要するのは 2% に満たない。死亡率は 10～15% でそのうち 75% が心血管イベントによる³⁶⁹⁾。重要なことは無症候性 PAD と間歇性跛行患者の生命予後に差がないことである。したがって PAD と診断をされた時点で、下肢の症状の有無にかかわらず心血管イベント予防のために抗血小板薬の投与は必須である。一方、重症虚血肢の予後は不良で 1 年後にはその 25% が死亡し、30% が切断後生存、20% は重症虚血が持続し、虚血が回復するのは 25% にすぎない⁵²⁸⁾。

わが国のデータでは症候性 PAD 患者の約 3 分の 1 が冠動脈疾患を合併し、逆に虚血性心疾患患者の 10% に PAD を合併する¹³⁾。PAD 患者の最大の死亡原因が冠動脈疾患 (40～60%) であり、次いで脳動脈疾患である。ABI による PAD の重症度と死亡率には相関がみられ、重症下肢虚血患者の死亡率は間歇性跛行患者の約 2.5 倍である⁵²⁸⁾。したがって最近では、下肢の動脈閉塞のみで個別に考えるのではなく、末梢動脈・冠状動脈・脳動脈疾患を全体として動脈硬化性疾患としてとらえて治療体系を考える、polyvascular disease という考え方が浸透しつつある。

前述したように、生命予後の観点からは冠動脈疾患の管理はすべての PAD 患者に重要であり、狭心症などの症状を有する患者では、現行のガイドラインに従い管理されるべきである³⁶⁵⁾。PAD に対する治療として手術や血管内治療による血行再建術を予定している患者は、心疾患リス

クを術前に評価すべきである⁵³¹⁾。心疾患リスクが高い場合は、冠血行再建術の必要性を検討するために冠動脈造影が勧められる。しかし、安定した冠動脈疾患を合併する PAD 患者に対する術前冠血行再建術は、手術死亡率ならびに遠隔生存率を低減しなかったと報告されており、一般に予防的な冠血行再建手術は推奨されない⁵³²⁾。したがって冠血行再建手術の適応も PAD 治療とは独立して現行のガイドラインに従うべきである³⁶⁵⁾。

4.

腹部大動脈瘤の評価と治療

4.1

評価方法

AAA は通常、無症状であり、診断のきっかけは日常の腹部触診であることが多い。しかし、触診による診断率は動脈瘤の大きさ、患者の肥満度、検者の技量、検査の主目的によって大きく影響を受ける。最近では、腹部超音波検査や CT 検査で偶然に発見されることが多くなってきた。AAA の合併症で最も多く、しかも重篤なものは動脈瘤の破裂である。AAA 破裂の三主徴は、①腹痛または腰部痛、②低血圧、③腹部拍動性腫瘍であるが、三者がそろえるのは 26% にすぎない⁵³³⁾。

動脈瘤破裂に影響する因子は動脈瘤の直径である。動脈瘤の長さや壁在血栓の有無はほとんど関係がなく、破裂の危険性は、動脈瘤の外径（動脈壁の外膜から外膜までの径）で評価する。腹部超音波検査は簡便であり、動脈瘤の前後径の計測は正確であるが⁵³⁴⁾、横径は不正確であり、動脈瘤破裂の診断や動脈瘤の上方進展の診断は通常、困難である^{535,536)}。CT 検査は放射線被曝の欠点はあるが、より正確

な動脈瘤径の測定ができる⁵³⁷⁾。CT画像で横断面が楕円形の場合には、最大短径（最大長径に直交する最大径）が真の直径を現している。なお、嚢状動脈瘤は長径で評価する。CT検査は動脈瘤破裂の診断においてとくに優れており、MDCTによる3D画像は外科手術に有用である。血栓で閉塞したAAAは、動脈閉塞症と似た症状を呈するが、腹部超音波検査やCT検査で鑑別が可能である。粥状動脈硬化症による動脈瘤は通常、紡錘状動脈瘤の形態を呈するが、嚢状動脈瘤は特殊な動脈瘤の可能性があるので、血管外科の専門医にコンサルトすることが望ましい。

瘤壁にかかる力はLaPlaceの法則に従い、瘤径が増大するほど、また血圧が高いほど増大するため破裂しやすくなる。そこで、未破裂動脈瘤の内科的治療としては、禁煙と血圧管理が重要である（推奨グレードA^{538,539)}）。AAA患者が腹痛・腰痛を訴える場合や原因不明の発熱が継続する場合、あるいは無症候性動脈瘤であっても、経過観察で動脈瘤径が半年で5mm以上増大した場合や動脈瘤の形状が変化した場合には、血管外科の専門医にコンサルトすることが望ましい。

4.2 治療

AAAの基本的な外科手術は人工血管置換術である。定期的に観察可能であれば、欧米では5.5cmまで経過観察するのがよいとされている（MindsエビデンスレベルII / 推奨グレードB^{540,541)}）。日本人は体格がやや小さく、欧米より手術成績が良好なこと、女性は破裂のリスクが高いことなどから、男性5.0cm以上、女性4.5cm以上を手術適応とする意見が多い（MindsエビデンスレベルVI / 推奨グレードC1⁵⁴²⁾）。待機手術の適応は、破裂リスク、手術リスク、生命予後、患者の希望などで総合的に判断する。

2007年4月から外科手術が困難な患者に限り、ステントグラフト手術が認可された。ステントグラフト手術はリスクの高い患者にも低侵襲で施行可能であり、従来の人工血管置換術に比し、当初、良好な初期成績が示された（推奨グレードB⁵⁴³⁾）。しかし、術後中期（3～8年）では、両者の全死亡率に差はなく、高いグラフト関連合併症と再治療率が示されつつある（MindsエビデンスレベルII^{544,545)}）。生命予後の長い患者に実施する際には、留意する必要がある。小さい径の動脈瘤に対する予防的ステントグラフト手術の有効性を示すエビデンスは現時点ではなく^{546,547)}、適応は、従来の人工血管置換術とほぼ同じと考えられている。

4.3

心疾患との関わりと治療の優先度

冠動脈疾患を合併したAAA患者の手術適応は、大動脈瘤手術の緊急性、冠動脈病変の重症度、同時手術の侵襲度、技術的困難さなどを総合的に判断して決定する。大動脈瘤径が5.0cm（女性は4.5cm）未満の場合は冠動脈疾患の治療を優先、5.0～6.0cm（同4.5～5.5cm）の場合は両疾患の重症度で判断、6cm（同5.5cm）以上の場合は大動脈瘤の手術を優先する^{548,549)}。両疾患がともに有症状の場合に、同時手術を行うか、二期的手術を行うかの結論は出ていない。ステントグラフト手術は硬膜外麻酔や局所麻酔でも実施可能であり、各施設での状況に応じて手術戦略を選択するのがよい。OPCABの普及に伴い、同時手術も良好な成績が得られているが、主たる訴えのある疾患の手術を先行することが基本である。

5.

その他の末梢血管障害

5.1

急性動脈閉塞症

5.1.1

病態

急性動脈閉塞症〔急性虚血肢（acute limb ischemia; ALI）〕とは、突然四肢の血流が減少することで、迅速、的確な診断と適切な治療を行わなければ肢壊死や虚血再灌流障害（myonephropathic metabolic syndrome; MNMS）を併発し、腎不全、呼吸不全、循環不全などの多臓器障害により死に至る可能性のある重篤な疾患である⁵⁵⁰⁾。閉塞機序から塞栓症と血栓症に分類される。塞栓症の塞栓源は80%が心臓由来で、AFが70%に関与し、塞栓動脈は上肢14%、大動脈・腸骨22%、大腿36%、膝窩15%、内臓7%などである。血栓症は閉塞性動脈硬化性の血栓症、バイパスグラフト閉塞、外傷（医源性）、動脈瘤の血栓化などが原因となる。

5.1.2

症状と診断

急性に発症し、進行する患肢のpain（疼痛）、pulselessness（動脈拍動消失）、pallor（皮膚蒼白）、paresthesia（知覚異常）、paralysis（運動麻痺）など、よく知られた“5P”があり、診断は比較的容易である。ただ、塞栓症と血栓症の鑑別は困難である。ALIが疑われる患者はすべて、症状

発現後速やかに末梢の脈拍をドブラで評価するべきであり⁴⁹⁷⁾、救急が可能な患者には、閉塞の解剖学的なレベルを決定し、早急な血管内または外科的血行再建術に導く評価を行う⁴⁹⁷⁾。虚血の重症度は動脈閉塞の部位、二次血栓の形成、進展の程度、時間経過により左右される。虚血の重症度は身体所見（知覚消失、筋力低下）とドブラ信号により、下肢循環が維持されている状態、下肢生命が脅かされる状態、不可逆的な状態に分類される⁵⁵¹⁾。

5.1.3

治療と予後

ALIが疑われるすべての患者は、神経と筋の不可逆的損傷が数時間以内に起こる可能性があるため、冠動脈疾患の有無にかかわらず、速やかに治療方針を決定して血行再建術を施行できる血管専門医による診察を受けるべきである⁴⁹⁷⁾。また、すべての患者において、即時の非経口抗凝固療法が適応となる⁴⁹⁷⁾。

5.2

Blue Toe 症候群

5.2.1

病態

Blue toe 症候群は足部動脈拍動が触知できるにもかかわらず、突然足趾に発症する微小塞栓症をさす。動脈瘤の壁に血栓や、動脈壁の粥腫が剥離し、末梢動脈へ飛散する微小塞栓症で、誘因のないこともあるが、カテーテル操作や手術操作後、抗凝固薬や血栓溶解薬の使用後や鈍的外傷などに起因する^{552,553)}。とくに近年カテーテル操作による医原性が急増しており、術前の大動脈壁性状の確認とともに、慎重なカテーテル操作が重要である。足部、足趾に限局し、疼痛、冷感、チアノーゼが突然発症すれば本症を疑う。多量の微小塞栓により足部や下腿に網状斑がみられることがあり、通常、数日で軽快するが、潰瘍や壊死化することもある。同様の微小塞栓症が内臓動脈や腎動脈にも発症することがあり、多臓器塞栓例の生命予後は不良である⁵⁵⁴⁾。

5.2.2

症状と診断

診断は足部、足趾に限局した疼痛、冷感、チアノーゼの突然発症と、足部動脈の拍動を触知できることが特徴である。血液生化学検査では特異的な所見はないが、白血球増多、赤血球沈降反応亢進などが認められ、一過性補体低下や好酸球増多を伴うこともある。多臓器にも塞栓症を生じていれば、肝・腎機能障害、アミラーゼ上昇などの所見を認める。胸部大動脈から末梢主幹動脈の画像診断により、塞栓源を同定する⁵⁵⁵⁾。皮膚や筋生検による血管内コレス

テリン結晶の証明は確定診断となる。慢性重症虚血肢との鑑別が重要で、足部動脈拍動の有無により鑑別できる。左房内血栓の流出、膠原病、Raynaud 症候群、真性多血症、本態性血小板増多症との鑑別を要する。

5.2.3

治療と予後

足趾の症状は、軽症では数日で軽快することもあるが、凍瘡様変化や皮膚潰瘍・壊死に至ることもある。多臓器塞栓症の予後は不良である。本症の治療法は確立していない。治療は塞栓症を生じた局所に対するものと、塞栓源に対するものとに分けられる。塞栓源が明らかな場合に限り、手術による再発予防が考慮されるが、近年ではステントによる血管形成術やステントグラフト内挿術の報告も認められる（Minds エビデンスレベル V）^{556,557)}。虚血となった足趾に対する薬物療法としては、プロスタグランジン製剤⁵⁵⁸⁾、抗血小板薬、ステロイドが有効とされている。LDL アフェレーシスが有効であったとの報告もある^{559,560)}。潰瘍・壊死が難治の際には、交感神経節切除術も考慮される。ヘパリン、ワルファリンなどの抗凝固薬、およびウロキナーゼ、rt-PA などの線維素溶解薬は、フィブリンや血小板による損傷内膜の修復を阻害し、コレステリン結晶や粥腫の遊離を促進する恐れがあるため、投与すべきでない（Minds エビデンスレベル V）^{307,561,562)}。予防として、塞栓源となる粥腫の安定化を目的としたスタチン製剤の有用性が考えられている³⁰⁶⁾。

5.3

Buerger 病（バージャー病）

5.3.1

病態

病因については不明であるが、自己抗体の関与、細胞接着因子や T リンパ球の関与する免疫応答、菌周病菌の関与などが示唆されている。

近年初発患者は著しく減少しており⁵⁶³⁾、全国の患者数は約 7,500 人程度と推定される。新規発症患者が減少しており、現在ではバージャー病と診断されている患者の 80% 以上が 50 歳以上となっている。性別は男性が圧倒的に多く、ほぼすべてが喫煙者である。

5.3.2

症状と診断

バージャー病の診断基準⁵⁶⁴⁾にみられる症状の多くは慢性動脈閉塞症に共通するものであるが、上肢の罹患、足底の跛行、遊走性静脈炎は本疾患の診断に役立つ。潰瘍・壊死は肢端に発生し、疼痛や入院による肉体的、精神的、社会的 QOL の低下は著しい。

動脈拍動の触知、四肢血圧測定が重要であるが、本疾患に特異的な血液生化学的検査所見はない。血管造影所見は重要で、①下肢では膝関節より末梢、上肢では肘関節より末梢に必ず病変がある。②その中枢側の動脈壁に不整はなく平滑である。③動脈閉塞様式は途絶型、先細り型が多く、コルクの栓抜き状、樹根状・橋状となった側副血行路の発達が特徴的である。蛇腹様所見は、本疾患に特有な所見である^{564,565}。鑑別を要するのは膠原病であり、両者の鑑別は造影所見だけでは難しい。

塩野谷の提唱した本疾患の臨床診断基準⁵⁶⁶は明解で実用的である。

1. 50歳未満の若年発症。
2. 喫煙者。
3. 下腿動脈閉塞がある。
4. 上肢動脈閉塞の存在、または遊走性静脈炎の存在または既往がある。
5. 喫煙以外の閉塞性動脈硬化症の危険因子がない。

この5項目はいずれも‘and’が条件であり‘or’でないことに注意すべきである。この5項目を満たし、さらに鑑別すべき疾患が否定されたときにはじめて本疾患の診断が確定する。

5.3.3

治療と予後

禁煙は本疾患治療の根幹をなす。病変の進展や虚血徴候の増悪は喫煙の継続による（Minds エビデンスレベル IVa）^{567,568}。適応となる患者は少ないが、下腿や足部動脈への血行再建術は虚血徴候の劇的な改善をもたらす（Minds エビデンスレベル IVa）⁵⁶⁹。グラフトが閉塞しても大切断に至ることは少ないが、跛行例にまで適応を拡大する必要はない。交感神経節切除術は、血行再建術の適応のない患者に行う（Minds エビデンスレベル IVa / 推奨グレード C1）⁵⁷⁰。短期的には皮膚血流増加による潰瘍治癒の促進、長期的には側副血行路の発達が期待できる。薬物療法としては、種々の血管作動性薬や抗血小板薬により、症状の再発や増悪を阻止できる（Minds エビデンスレベル IVa / 推奨グレード B）⁵⁷¹。

上肢症状のある患者の約50%は指切断となるが、手切断はまれである。大腿・下腿切断は約10%、足趾切断は約30%に必要となる。症状の再発・再燃により四肢切断を繰り返す患者は約20%と限られており、60歳を過ぎれば潰瘍・壊死の発生はまれで、ASO併発による症状増悪はない。また、生命予後は良好で一般の日本人の生命予後と差がないと考えてよい^{567,568}。

5.4

上肢慢性動脈閉塞症

粥状動脈硬化症、高安動脈炎、胸郭出口症候群などが原因となる。上肢慢性動脈閉塞症は閉塞部位によって原因や臨床症状が異なるが、鎖骨下動脈より末梢の動脈閉塞はバージャー病や膠原病などが原因となることが多い。

5.4.1

粥状動脈硬化症

粥状動脈硬化症による鎖骨下動脈閉塞は冠動脈疾患患者の3.0～8.5%にみられる⁵⁷²⁻⁵⁷⁴。一般的に無症状のことが多いが、同側椎骨動脈が側副血行路となっている場合は、上肢の運動時にTIAを呈する（鎖骨下動脈盗血症候群：subclavian steal syndrome）ことがある。また、内胸動脈を用いたCABG患者では、同側の鎖骨下動脈起始部に狭窄があると同様の機序で心筋虚血をきたす（coronary-subclavian steal syndrome）⁵⁷⁵。上肢虚血症状よりも脳虚血症状が手術適応の基準となることが多い。従来、治療はバイパス術が主流であったが、近年血管内治療が行われることが多くなっている。

5.4.2

胸郭出口症候群

胸郭出口症候群（thoracic outlet syndrome）は神経血管束（腕神経叢、鎖骨下動・静脈）が鎖骨、第一肋骨、頸肋および前斜角筋などにより機械的に圧迫されて発症する。神経圧迫では手指のしびれを、動脈圧迫では疲労感や冷感、時に末梢塞栓により虚血性潰瘍を、静脈圧迫では上肢腫脹、静脈怒張やチアノーゼを認める。肩甲帯運動により症状の改善を認めることがあるが、頸肋が存在する場合や圧迫症状が強い場合には手術適応となり、頸肋切除、第一肋骨切除や前斜角筋切除が行われる。

5.4.3

Buerger病（バージャー病）

前述項（77頁）を参照。

5.4.4

膠原病

膠原病のうち全身性エリテマトーデス、進行性全身性硬化症、クレスト症候群、結節性動脈周囲炎、多発性筋炎、悪性関節リウマチなどが末梢循環障害を呈する。おもに小・細動脈が傷害され、寒冷暴露により手指が蒼白となるレイノー症状を認める。薬物療法がおもに行われる。

5.5

内臓動脈慢性閉塞症

5.5.1

病態

腹部内臓の血行動態に関与する血管は腹腔動脈、上腸間膜動脈、下腸間膜動脈および内腸骨動脈で、各動脈が補完的にネットワークを形成しているが、最も重要な血管は上腸間膜動脈である。内臓動脈慢性閉塞症の原因としては粥状動脈硬化症が最も多く、次いで線維筋性過形成や血管炎などがある。腹腔動脈の閉塞性病変の原因としては正中弓状靱帯による狭窄に注意する。粥状動脈硬化症の場合、脳血管、冠動脈、四肢末梢動脈の閉塞性病変を伴うことが多く、高齢者の17.5%に内臓動脈狭窄が認められる⁵⁷⁶⁾。また、AAAと末梢動脈閉塞性疾患患者の27%に内臓動脈狭窄が認められ、このうち50%に冠動脈疾患が認められる⁵⁷⁷⁾。

5.5.2

症状と診断

上腸間膜動脈の高度閉塞性病変は、空腹時には無症状であっても、食事で誘発される腹痛（腹部アンギーナ：visceral angina）を生ずることがある。腹痛は食後の腸管血流の増加に一致し、食後30～45分で生じる。腹痛の恐怖から小食となり、体重減少をきたす（small meal syndrome）。Duplex超音波検査による流速および血流波形から上腸間膜動脈狭窄の初期診断は可能であるが、治療法の選択には3D-CT検査や動脈造影検査が必要である。動脈造影では側面像が診断的に有用である⁵⁷⁸⁾。腹腔動脈閉塞性病変を呈する症例では、上腸間膜動脈からの側副血行路として発達する脾十二指腸動脈アーケードに動脈瘤形成をきたすこともまれではない。慢性上腸間膜動脈閉塞症は緩徐な経過であるのに対して、塞栓症、血栓症や動脈解離などによる急性上腸間膜動脈閉塞症は腸管虚血壊死による致死的な転帰をとることが多い。急性と慢性の早期鑑別診断が重要である。

5.5.3

治療と予後

外科の治療にはバイパス術や血栓内膜摘除術があり、長期開存が得られるが侵襲が大きいという欠点がある⁵⁷⁹⁾。近年では血管内治療のデバイスと技術の進歩により、良好な初期成績が報告されているが^{580,581)}、長期開存率は外科的治療に劣る。患者の全身状態を把握したうえで治療方法を選択する必要がある。

5.6

腎血管性高血圧症

5.6.1

病態

腎動脈狭窄（RAS）による腎への血液灌流減少のため生じる急性、または慢性の高血圧症である。腎血管性高血圧症の頻度として粥状硬化によるものが90%と最も多く⁵⁸²⁾、海外では高血圧患者の1～6%にみられるが⁵⁸³⁾、わが国では0.5%程度と低い⁵⁸⁴⁾。日本人の心臓カテーテル検査施行例の7%に（6%は片側、1%は両側）、また冠動脈三枝病変例の12%にRASが認められている⁵⁸⁵⁾。粥状硬化、線維筋性異形成、高安動脈炎、腎動脈瘤、大動脈解離などに起因するRASのため腎血流が低下すると、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系、カリクレイン・キニン系、プロスタグランジン系の関与により血圧は上昇する。

5.6.2

症状と診断

RAS診断の糸口として2006年に報告されたACC/AHAガイドラインでは、以下の項目をあげている³⁶⁵⁾。これらの項目は2011年に改訂された際⁵²¹⁾にも、2013年の最新版⁵⁸⁶⁾においても変更されておらず、これらの項目に合致する患者にはRASを疑い検査を進めるとしている。①30歳以下または55歳以上で発症する高血圧、または、②突然増悪する高血圧、難治性高血圧、悪性高血圧、③ACE阻害薬またはARB投与後の窒素血症の新たな発症または腎機能悪化、④原因不明の腎萎縮または両腎のサイズの左右差(>1.5cm)、⑤突然発症した原因不明の肺浮腫、⑥原因不明の腎不全、⑦血管造影で冠動脈多枝病変や末梢動脈病変、うっ血性心不全または難治性の狭心症のある患者。またカナダ心臓病学会から2011年にエキスパートオピニオンとして、以下の項目の2つ以上合致する患者には腎血管性高血圧に対する検査を進めることが推奨されている。①30歳以下または55歳以上で突然発症もしくは悪化する高血圧、②腹部血管雑音聴取、③3剤以上の薬剤にもかかわらず難治性高血圧、④ACE阻害薬もしくはARBの使用に関連する血清Cr値の30%以上の上昇、⑤喫煙歴や脂質異常症のある他の動脈硬化性疾患の合併、⑥高血圧に起因する肺浮腫の複数回の既往⁵⁸⁷⁾。

2006年に報告されたACC/AHAガイドラインではDuplex超音波検査、3D-CT、MRA、選択的腎血管造影検査をいずれもスクリーニング検査として推奨し、カプトプリル負荷腎シンチ、選択的腎静脈レニン活性、血漿レニン活性、カプトプリル負荷試験はいずれもスクリーニング検

査としては推奨していない³⁶⁵⁾。一方、カナダ心臓病学会では、腎障害のない患者に対してはカプトプリル負荷腎シンチも推奨している⁵⁸⁷⁾。

5.6.3

治療と予後

薬物療法、経皮的腎動脈形成術 (percutaneous transluminal renal angioplasty; PTR) や外科手術による腎血行再建術があり、病態により治療法を選択する。薬物療法として、ACE 阻害薬や β 遮断薬はいずれも有効である。また、片腎性 RAS にはカルシウム拮抗薬、ARB が有効である。RAS に対する PTR や外科手術の適応を図 10 (50 頁を参照) に示した³⁶⁵⁾。

粥状硬化性腎動脈狭窄 (ARAS) は進行性である^{588,589)}。血行再建術による腎機能温存の可能性は高いが、多臓器の動脈硬化病変の併存のため、生命予後は不良で 5 年生存率は 78% とされている⁵⁹⁰⁾。しかしながら、ARAS を有する高血圧患者もしくは腎不全患者において、ステント留置に加えて薬物療法を行った群と薬物治療単独群では腎機能改善に差を認めなかったと報告され、今後その適応を考慮すべきである³⁸⁰⁾。

5.7

末梢動脈瘤

5.7.1

病態

末梢動脈瘤の主因は変性 (degeneration) であるが、股関節や膝関節など関節屈曲部位に発生しやすく、機械的要因の関与も考えられている。末梢動脈径は 20~70 歳のあいだでおよそ 20~25% 増加するので、末梢動脈瘤は動脈径 1.5 倍の限局性の拡張と定義されるべきであるが^{591,592)}、臨床的には径 2 cm 以上を動脈瘤と定義することが多い⁵⁰²⁾。末梢動脈瘤のうち膝窩動脈瘤が最も多く、大腿動脈瘤が次に多い。いずれも 55 歳以上の男性に多く⁵⁹³⁾、両側性であることが少なくなく (50%)、両者が合併し (約 30%)、しかも AAA が合併することが多い (30~40%)⁵⁹⁴⁻⁵⁹⁷⁾。冠動脈疾患と末梢動脈瘤の合併頻度は明らかになっていない。

5.7.2

症状と診断

末梢動脈瘤は拍動性腫瘍や下肢虚血症状で発見されることが多い。そのため、鼠径部や膝窩部に拍動性腫瘍を有する患者は大腿動脈瘤や膝窩動脈瘤を除外するため超音波検査を受けるべきである³⁶⁵⁾。また、両側性であったり AAA を合併したりするので、大腿動脈瘤や膝窩動脈瘤を有する患者は反対側の瘤や AAA を除外するため超音波検

査や CT, MRI の施行が推奨される³⁶⁵⁾。

5.7.3

治療と予後

末梢動脈瘤の自然予後は AAA と異なり、破裂の危険性は少ないが末梢塞栓や血栓閉塞が多い⁵⁹⁴⁻⁵⁹⁷⁾。正常径が年齢や性別で異なるので、瘤径で手術適応を決めることが困難であるが、大腿動脈瘤では 3 cm 以上で圧迫症状が出やすいため、また膝窩動脈瘤では 2 cm 以上で血栓塞栓症の危険を減らすため手術が推奨されている³⁶⁵⁾。一方、3 cm 以下の大腿動脈瘤や 2 cm 以下の膝窩動脈瘤は 1 年に一度の超音波検査で経過観察をすべきである³⁶⁵⁾。また、自覚症状がなくても末梢塞栓の画像所見が認められる場合には、瘤径にかかわらず手術適応がある³⁶⁵⁾。手術は人工血管や自家静脈による瘤切除・置換術や瘤空置・バイパス術が行われる。欧米では膝窩動脈瘤に対するステントグラフト内挿術が行われるようになっている⁵⁹⁸⁾。急性虚血を伴う膝窩動脈瘤はカテーテル血栓溶解術や血栓摘除術が末梢血流の改善や塞栓の除去のため推奨される³⁶⁵⁾。また、大腿動脈瘤や膝窩動脈瘤の患者の血栓塞栓症の予防に抗血小板薬が有用な可能性がある³⁶⁵⁾。

5.8

高安動脈炎

5.8.1

病態

高安動脈炎 (大動脈炎症候群、脈なし病) は大動脈およびその主要分枝や肺動脈、冠動脈に閉塞性、あるいは拡張性病変をきたす原因不明の非特異的大型血管炎である⁵⁹⁹⁾。男女比は平成 10 (1998) 年頃には 1:9 であったが、最近の新規登録者では男性例の登録が増え 1:5 となっている。わが国においては免疫制御に関わる HLA (human leukocyte antigen: ヒト白血球抗原) クラス I 分子 B-*52, B-*67 との有意な相関が知られている⁶⁰⁰⁾。病型については、1997 年に、Numano らによりおもに血管造影による分類法が提唱された⁶⁰¹⁾。これは病変を I~V 型に分け、さらに冠動脈、肺動脈の病変を加味したものである。

5.8.2

症状と診断

症状は、狭窄や閉塞した動脈の支配臓器に特有の虚血障害、あるいは逆に拡張性動脈病変による。初期症状として認められるのは感冒様症状であり、発熱、全身倦怠感、易疲労感などである。病変の生じた動脈の支配領域により臨床症状が異なり、上肢虚血症状、頭部虚血症状、大動脈弁閉鎖不全症 (本疾患の約 3 分の 1 にみられる)、高血圧など多彩な臨床症状を呈する。

5.8.3

治療と予後

内科的治療は炎症の抑制を目的として副腎皮質ステロイドが最も多く使われる。赤沈、CRPを指標とした炎症反応と臨床症状に応じて投与量を加減し、継続的あるいは間歇的に投与される。症例によってはステロイド無効例もあり、免疫抑制剤が投与される。また動脈狭窄・閉塞により脳、腎臓、腹部内臓などへの灌流不全が生じ、各臓器の重大な機能障害を生じることがある。抗血小板薬、抗凝固薬が併用され、高血圧や心不全に対しては早期からの内科的治療が不可欠である。狭窄や拡張性病変などの動脈病変が完成した場合で内科的治療が困難な症例には、臓器血流障害の改善や動脈瘤の破裂予防を目的とした外科的治療が必要になる。外科的治療は炎症の非活動期に行うことが望ましいが、症状により手術を急ぐ場合は、ステロイド治療で炎症の鎮静化を行いつつ手術をせざるをえないことがある。高安動脈炎患者の生命予後は比較的良好であり、術後30年以上生存することもまれではないため、超長期の状態も考慮して手術術式を決定する必要がある⁶⁰²。とくに人工血管移植後長期になると吻合部動脈瘤を合併する頻度が高くなるため、生存している限りは定期的な検査を必要とする⁶⁰³。大動脈弁閉鎖不全症は放置すると心不全につながるため、最近では積極的に手術が行われている。逆流がIII/IV度以上の場合に弁置換術の適応となる。通常、機械弁を用いるが、高齢者や妊娠を希望する若い女性の場合は生体弁を用いる。冠動脈起始部狭窄を生じる場合があり、臨床症状を伴う場合は高安動脈炎固有の問題点に注意しながら冠血行再建を考慮する。脳虚血は大動脈弓の閉塞病変の程度と臨床症状が必ずしも相関しないために、血管造影像のみでは手術適応の決定はできない。めまいや失神発作のみの症例は、社会生活が著しく障害される場合を除いては経過観察とするが、視力障害が出現している場合は保存的治療ではその回復が望めないために、早期に血行再建術を行う。脳血行再建は宇山の分類⁶⁰⁴でII度からIII度の早期が最もよい適応である。高血圧症は異型大動脈縮窄症やRASが原因となっている場合が4分の3を占め、外科的治療が適応となることが多い。動脈瘤の形態は嚢状や紡錘型の真性瘤であることが多いが、まれに解離がある。動脈硬化性瘤に準じて外科的治療を行うことが多い。

予後を決定する最も重要な病変は、RASや大動脈縮窄症による高血圧、大動脈弁閉鎖不全によるうっ血性心不全、虚血性心疾患、心筋梗塞、大動脈解離、動脈瘤破裂である。早期からの適切な内科的治療と重症例に対する適切な外科的治療によって長期予後の改善が期待できる。

6.

心疾患と末梢血管疾患の関わり

6.1

心疾患の薬物療法

心疾患に用いられる薬剤の多くは末梢血管疾患でも使用される。本項では以下、末梢血管疾患を合併した心疾患の薬物治療について述べる。

6.1.1

抗血小板薬

アスピリンに代表される抗血小板薬は各種病態の心筋梗塞再発予防について膨大なエビデンスを有する^{98,99}。しかし、末梢血管疾患のみを対象とした大規模なRCTは行われていない。2009年にJAMA誌に末梢血管疾患症例におけるアスピリンの有効性を検証したメタ解析の結果が発表された⁶⁰⁵。18の試験に登録された5,269例を解析したところ、アスピリン服用群では心血管イベント発症リスクが非服用群の0.88倍とされたが、95%CIは0.76～1.04と1をまたいだ。この結果は過去の同様のRCTの結果⁶⁰⁶の延長上にある。末梢血管疾患のみに着目した場合のアスピリンの心血管イベント発症予防効果のエビデンスは十分ではない。

クロピドグレルは冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患を対象としてアスピリンに勝る有効性を示した¹⁰¹。末梢血管疾患におけるクロピドグレルの有効性は心筋梗塞後、脳卒中後の症例群よりも明確であったが、末梢血管疾患のみを対象とした試験ではないため、サブ解析の域を出ない。

PDE III阻害薬であるシロスタゾールは血小板凝集抑制作用と血管拡張作用を有し、ASOによる間歇性跛行症例に対して歩行距離を延ばすとのエビデンスがある⁶⁰⁷。長期安全性試験においてシロスタゾール服用群と非服用群の死亡率に差異はなかった¹⁰³。

新規抗血小板薬 vorapaxar は冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患において標準治療との有効性、安全性の比較検証が行われた⁹¹。末梢血管疾患として登録された症例の心血管イベントのHRは0.94（95%CI: 0.78～1.14）であり、vorapaxarの有効性は証明されなかった。

冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患症例の前向き観察研究であるREACH registryでは、末梢血管疾患の症例における抗血小板薬の使用率81.7%は脳血管疾患の81.8%と同等で冠動脈疾患の85.6%とも差がなかった⁶⁰⁸。末梢

血管疾患単独の症例の予後は冠動脈疾患、脳血管疾患と差異がないが、末梢血管疾患の症例は冠動脈疾患、末梢血管疾患と合併している症例が多く、それらの複数血管床に病変のある症例の予後が悪いことが示されている⁶⁰⁸⁾。

6.1.2 抗凝固薬

末梢血管疾患症例を対象として抗凝固薬の有効性、安全性を検証した RCT は少ない。2007 年の報告では PT-INR 2~3 を標的としたワルファリンを抗血小板療法に追加しても心血管イベントリスク低減効果は明確でないとされた⁶⁰⁹⁾。REACH registry のサブ解析でも、AF を合併した末梢血管疾患では 52.3% がワルファリンを服用していたが、AF を合併していない症例の経口抗凝固薬服用率は 10.1% であり⁶¹⁰⁾、実臨床にて経口抗凝固薬を使用される場合の多くは、合併した AF に伴う脳卒中予防を目的としていると理解される。

6.1.3 降圧薬

REACH registry の実態調査において、末梢血管疾患症例の血圧コントロールは一般に冠動脈疾患よりも悪いことが示された¹⁰⁹⁾。収縮期血圧 140 mmHg 未満、拡張期血圧 90 mmHg 未満にコントロールされている症例は、冠動脈疾患の 58.1%、脳血管疾患の 44.8% に比較して末梢血管疾患では 38.9% と低かった。薬剤の使用実態は冠動脈疾患、脳血管疾患と比較して大きな差異はないが¹¹⁾、冠動脈疾患では 3 剤併用が多かった¹⁰⁹⁾。末梢血管疾患において特別な降圧目標を設定すべき、あるいは特別な薬剤を使用すべきと推奨するに足るエビデンスはない。

6.1.4 スタチン

症例数は多くないが RCT により末梢血管疾患症例の心血管死亡率がスタチン服用群において低いことが示されている⁶¹¹⁾。REACH registry においても、高コレステロール血症を合併した末梢血管疾患症例の 64.2% にスタチンが使用されており、スタチン使用率は脳血管疾患の 56.4% よりも多く、冠動脈疾患の 76.2% よりも少ないが、実地医療において広く使用されていることが示された¹¹⁾。

6.1.5 糖尿病治療薬

末梢血管疾患の糖尿病合併率 44.2% は冠動脈疾患の 38.3% よりも、脳血管疾患の 37.4% よりも高い。糖尿病を合併する末梢血管疾患症例の 85.6% が経口抗糖尿病薬を服用しており、SU（スルホニル尿素）剤が 36.4%、ビッグアナイドが 31.0%、チアゾリジンが 13.2% であった¹¹⁾。また、37.8% はインスリン治療を受けていた。これらの数

値はインクレチン関連薬剤発売前の数値である。いずれにしても末梢血管疾患の症例に限局して特別に血糖コントロールの値を設定する、ないしは特別な経口抗糖尿病薬を推奨するエビデンスはない¹¹⁾。

6.2 心疾患の非薬物療法

6.2.1 PCI

PCI の際用いられる造影剤は、腎機能障害やアレルギーの副作用を有するが、造影剤による動脈瘤や PAD への直接的な悪影響はない。しかしカテーテル操作による塞栓症（下肢、脳など）や動脈解離を起こすことがあり、大動脈瘤（腹部、胸部）や PAD があるときはカテーテル・アプローチとカテーテル操作に十分な注意が必要である。PCI を施行した 8 つの大規模臨床試験に参加した 19,867 例のメタ解析結果では、1,602 例（8.1%）に PAD の合併を認めた。PCI 後 7 日の死亡（0.4% vs. 1.0%）、30 日の死亡（0.7% vs. 1.7%）、6 か月の死亡（1.5% vs. 4.2%）、1 年の死亡（2.1% vs. 5.0%）、いずれも PAD を合併していない群に比較し、PAD 合併群で有意に死亡率が高かった⁶¹²⁾。また、PCI 後の大出血リスクも PAD 合併群で有意に高率であった（3.9% vs. 4.8%）。

虚血性心疾患を合併する PAD 患者では、無症候性であれば PAD の血行再建手術に先駆けて PCI を行う必要はない（Minds エビデンスレベル II）⁵³²⁾。一方、PCI を先行する場合には、最近頻用される DES では強力な抗血小板薬（アスピリン製剤およびチエノピリジン系薬剤の併用）が使用されることが多く、PAD の血行再建手術の出血リスクは著しく増加する。したがって、血行再建手術を予定している患者では、通常の金属ステント（ベアメタル）を用いたり、経皮的バルーン拡張術（plain old balloon angioplasty; POBA）にとどめる選択が推奨される。DES を用いた場合でも重症下肢虚血では可及的速やかに血行再建手術が必要であるが、間歇性跛行では抗血小板薬の投与を中止できる時期になってからの手術選択が妥当と思われる。

6.2.2 IABP, PCPS

大動脈瘤または大動脈狭窄などの病変がある場合、IABP や PCPS の使用は、カテーテル塞栓や動脈閉塞、瘤の破裂の危険性が危惧されるため、原則として避けるべきである。しかし、心ポンプ不全が高度の場合は救命を優先するため、この限りではない。IABP や PCPS 挿入に伴って生じた重症下肢虚血は、不良な全身状態から考えて血行再建の適応外のことが多く、しばしば大切断に至る。

6.2.3

開心術

末梢動脈疾患を有する場合、とくに上行大動脈病変（粥状硬化症、石灰化病変）が存在すると開心術における送血カニューレの位置に注意が必要で、石灰化病変では解離、粥状硬化症では塞栓症（脳梗塞）のリスクが増大する。これに対する予防として PAD 合併患者では、術前に単純 CT 検査で石灰化の位置を、術中に術野エコー検査で粥腫の部位を確認することが望ましい。大腿動脈送血を行う場合は、下肢虚血のない側で行う。また、合併症の発生率は不明であるが、AAA や腹部大動脈粥状硬化があれば大腿動脈からの逆行性送血により塞栓症の危険性が大きくなるため、原則として逆行性送血は避けるべきである。

6.2.4

CABG

冠動脈疾患患者の 10～30% に PAD を合併し、PAD 患者の 40～60% に冠動脈疾患を合併する⁵²⁸⁾。PAD を合併する多枝冠動脈病変患者において、術後 3 年の生存率を PCI と CABG で比較した研究では、CABG が PCI より生存率が有意に高かったと報告されている⁶¹³⁾。また、PAD 合併冠動脈疾患患者において、人工心肺使用の有無で比較した研究では、入院死亡は両群間に有意差はなかったものの、OPCAB では on-pump CABG に比べ術後の脳梗塞発症が有意に少なく、入院期間も有意に短かった⁶¹⁴⁾。ただし、ハイリスク群において OPCAB は術後早期の合併症を軽減するが、遠隔期成績は人工心肺使用の有無ではなく血行再建の成否に左右される。

CARP (Coronary Artery Revascularization Prophylaxis) trial では、PAD に対する周術期のハイリスク群に対して施行した冠血行再建術 (CABG + PCI) は、全死亡率あるいは周術期心筋梗塞を低減しなかった⁵³²⁾。さらに、冠血行再建術を受けた患者は、受けていない患者に対して手術時間が有意に長かった。したがって、末梢血管手術前の予防的冠血行再建術は通常、施行する必要はない (Minds エビデンスレベル II)⁵³²⁾。

6.2.5

ペースメーカー、ICD、CRT、左室補助循環

ペースメーカーなど右心系のカテーテル操作はとくに問題はないが、左心系にカテーテルを挿入する際には、カテーテルやカニューレ挿入による物理的損傷（塞栓症、破裂）の危険性がある。狭窄部に左室補助循環装置 (left ventricular assist device; LVAD) などのカニューレを通す場合は、四肢に壊死を生じる可能性があるが、救命処置なので優先せざるをえない。

6.2.6

和温療法

和温療法は、乾式遠赤外線サウナ装置を用いた心不全に対する全身治療法として開発され、60℃の乾式サウナ浴を 15 分間施行したのち、出浴後 30 分間の安静保温を行う。この治療法は、eNOS (endothelial nitric oxide synthase : 内皮型一酸化窒素合成酵素) の発現を促進し一酸化窒素 (NO) を増やすことにより血管内皮機能を改善させるが、NO の血管新生作用も加わり、PAD 患者の血流量を増やし下肢疼痛や皮膚潰瘍を改善させ、6 分間歩行距離を増加させる^{615,616)}。和温療法は、運動のできない高齢者や心不全合併の PAD 患者にも有効性を認め、PAD の新しい治療法として期待される。

6.3

生活習慣の是正

食事や生活習慣についてその是正を行うことはきわめて重要であるが、PAD においてとくに重要な禁煙と運動について述べる。

6.3.1

禁煙

喫煙が動脈硬化症の危険因子であることは広く認められており、喫煙者では非喫煙者に比べて、PAD の発症率は 4 倍高く⁶¹⁷⁾、間歇性跛行の発症率は 3 倍高く⁶¹⁸⁾、血行再建術が必要になる頻度も 3 倍、重症下肢虚血のリスクも 3 倍高いと報告されている⁵²⁸⁾。また AAA の発症率も喫煙量に比例して 3 倍から 10 倍へと増加する⁶¹⁹⁾。しかし、禁煙によって下肢バイパスグラフト不全のリスクは低下すると報告されているものの、禁煙による虚血肢の改善効果は不明である⁶²⁰⁾。一方、虚血性心疾患においても喫煙は冠動脈イベントの発症を男性で 4 倍、女性で 3 倍高める⁶²¹⁾。禁煙は循環器疾患死亡のリスクを 2 年以内に低下させ、心筋梗塞の二次予防にも有効であるのみならず、CABG 後の生存率をも改善する⁶²²⁾。したがって喫煙によるリスクを回避し、末梢血管障害患者の最大の死亡原因である虚血性心疾患のイベントを防ぐという意味において、すべての PAD 合併患者に対して禁煙治療を行うべきである (推奨グレード A)。実際の方法については禁煙ガイドラインを参照されたい⁶²³⁾。

6.3.2

運動

大動脈瘤に関する運動療法の効果に関しては、57 例の AAA 患者を中等度の運動療法を行う群 ($n = 26$) と行わない群 ($n = 31$) に分けて 1 年間観察した結果、運動によ

る大動脈瘤拡大速度の増加や有害事象は認めず、さらに CRP の低下を認めたとの報告がある⁶²⁴⁾。また、PAD に対しても間歇性跛行に関する運動療法の効果は認められており、監視下における運動療法、すなわち 1 回 30～60 分、週 3 回を 3 か月間継続、が治療の基本である⁵²⁸⁾。患者は歩行を開始し痛みが中等度になれば休息する。疼痛が軽快すれば再度歩行を開始する、というように歩行と休息を繰り返して行う。この運動療法により、歩行効率の改善、内皮機能や筋代謝の順応性の改善が期待できる。運動療法は心疾患に対して心筋梗塞の心臓リハビリテーションとして始まったが、現在では包括的リハビリテーションの一つとして広く認識されている⁶²⁵⁾。しかし、心臓に対する運動療法は心負荷（心拍数や酸素摂取量）により強度が決められるのに対し、間歇性跛行肢の運動療法は歩行可能距離により負荷の強度が決められており、両者は必ずしも一致しない。また実際の運用上では、虚血性心疾患の合併のため、間歇性跛行肢の運動療法が妨げられたり、間歇性跛行肢の合併のため、心臓リハビリテーションが妨げられたりすることがある。したがって、両疾患を合併しているときは施行可能な負荷で行うのが現実的対応と思われる。また運動療法は高血圧や脂質異常症、糖尿病、肥満などに対しても有効であることから、心血管イベントを防ぐ意味でも重要である（推奨グレード A）。

付表 脳血管障害、慢性腎臓病、末梢血管障害を合併した心疾患の管理に関するガイドライン（2014年改訂版）：班構成員の利益相反（COI）に関する開示

著者	雇用または指導的地位（民間企業）	株主	特許権使用料	謝金	原稿料	研究資金提供	奨学（奨励）寄附金 / 寄附講座	その他の報酬	配偶者・一親等内の親族、または収入・財産を共有する者についての申告
班長： 伊藤 貞嘉		トリムメディカルインスティテュート		アステラス製薬 MSD 第一三共 武田薬品工業 ノバルティス ファーマ			アステラス製薬 MSD 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム ノバルティス ファーマ オムロンヘルスケア 協和発酵キリン テルモ ジェイ・エム・エス		
班員： 稲葉 雅章				バイエル薬品株式会社 協和発酵キリン 旭化成ファーマ 武田薬品工業 MSD 中外製薬 小野薬品工業 第一三共 田辺三菱製薬 大正富山医薬品 帝人ファーマ			アステラス製薬 旭化成ファーマ 協和発酵キリン 第一三共 中外製薬 帝人ファーマ 武田薬品工業 イーザイ 小野薬品工業 大正富山医薬品 大日本住友製薬		
班員： 木村 玄次郎				武田薬品工業 第一三共 MSD					
班員： 後藤 信哉				サノフィ アストラゼネカ バイエル薬品			サノフィ ファイザー		
班員： 古森 公浩				第一三共 サノフィ 大塚製薬					
班員： 代田 浩之				日本メドトロニック アストラゼネカ MSD 小野薬品工業 グラクソ・スミスクライン 塩野義製薬 第一三共 武田薬品工業 日本ベーリンガーインゲルハイム バイエル薬品 テルモ アステラス製薬		MSD	武田薬品工業 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム アステラス製薬 サノフィ・アベンティス MSD 科研製薬 アストラゼネカ 大日本住友製薬 ファイザー		
班員： 永田 泉				サノフィ 大塚製薬		サノフィ 大塚製薬			
班員： 西 慎一				中外製薬 協和発酵キリン アステラス製薬			中外製薬 協和発酵キリン		
班員： 平方 秀樹				協和発酵キリン 中外製薬 鳥居薬品 日本たばこ産業 バイエル薬品					
班員： 松本 昌泰				サノフィ			大塚製薬 武田薬品工業 持田製薬 サノフィ 日本ベーリンガーインゲルハイム		豆陽工業

著者	雇用または指導的地位（民間企業）	株主	特許権使用料	謝金	原稿料	研究資金提供	奨学（奨励）寄附金 / 寄附講座	その他の報酬	配偶者・一親等内の親族。または収入・財産を共有する者についての申告
班員： 峰松 一夫				大塚製薬					
班員： 宮田 哲郎				大正富山医薬品 田辺三菱製薬 サノフィ					
班員： 吉川 徳茂							旭化成ファーマ		
協力員： 阿部 康二				武田薬品工業 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 大塚製薬 ヤンセンファーマ ノバルティス ファーマ ファイザー MSD エーザイ		バイエル薬品	日本ベーリンガーインゲルハイム サノフィ 大塚製薬		
協力員： 阿部 高明						小野薬品工業	第一三共 武田薬品工業		
協力員： 飯島 一誠							ファイザー		
協力員： 今井 圓裕				第一三共 協和発酵キリン 大日本住友製薬 MSD 中外製薬 武田薬品工業					
協力員： 北川 一夫				サノフィ			サノフィ		
協力員： 重松 邦広							三菱ケミカルホールディング		
協力員： 長束 一行				大塚製薬 バイエル薬品					
協力員： 藤井 秀毅				中外製薬		中外製薬	中外製薬 協和発酵キリン		

法人表記は省略。上記以外の班員・協力員については特に申告なし。

申告なし

班員：大内 尉義 なし
 班員：進藤 俊哉 なし
 班員：鈴木 洋通 なし
 協力員：石橋 宏之 なし
 協力員：伊藤 誠悟 なし
 協力員：小櫃 由樹生 なし
 協力員：西部 俊哉 なし
 協力員：宮田 昌明 なし
 協力員：守山 敏樹 なし
 協力員：横田 千晶 なし

文献

- 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2006–2007年度合同研究班報告）。脳血管障害、腎機能障害、末梢血管障害を合併した心疾患の管理に関するガイドライン。 *Circ J* 2008; 72 (Suppl. IV): 1465–1579.
- Minds 診療ガイドライン選定部会監修。福井次矢、吉田雅博、山口直人、編集。Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007。医学書院、2007。
- 日本脳卒中学会、脳卒中医療向上・社会保険委員会、rt-PA（アルテプラゼ）静注療法指針改訂部会、rt-PA（アルテプラゼ）静注療法適正治療指針 第二版。脳卒中 2012; 34: 441–480。
- Kim AS, Johnston C. Global variation in the relative burden of stroke and ischemic heart disease. *Circulation* 2011; 124: 314–323.
- Steg P, Bhatt D, Wilson P, et al; REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297: 1197–1206.
- 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（1999–2000年度合同研究班報告）。虚血性心疾患の一次予防ガイドライン。 *Jpn Circ J* 2001; 65 (Suppl.V): 999–1076.
- Goto S. Cardiovascular risk factors in patients at high risk of atherothrombosis: what can be learned from registries? *Thromb Haemost* 2008; 100: 611–613.
- Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, et al. Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama study. *Stroke* 2003; 34: 2349–2354.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837–1847.
- Tamaki J, Ueshima H, Hayakawa T, et al; NIPPON DATA80 Research Group. Effect of conventional risk factors for excess cardiovascular death in men: NIPPON DATA 80. *Circ J* 2006; 70: 370–375.
- Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 295: 180–189.
- Goto S, Ikeda Y, Chan JCN, et al. Risk-factor profile, drug usage and cardiovascular events within a year in patients with and at high risk of atherothrombosis recruited from Asia as compared with those recruited from non-Asian regions: a substudy of the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *Heart Asia* 2011; 3: 93–98.
- Yamazaki T, Goto S, Shigematsu H, et al. Prevalence, awareness and treatment of cardiovascular risk factors in patients at high risk of atherothrombosis in Japan. *Circ J* 2007; 71: 995–1003.
- Uchiyama S, Goto S, Matsumoto M, et al; REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators. Cardiovascular event rates in patients with cerebrovascular disease and atherothrombosis at other vascular locations: results from 1-year outcomes in the Japanese REACH Registry. *J Neurol Sci* 2009; 287: 45–51.
- Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al; REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010; 304: 1350–1357.
- Ducrocq G, Amarencu P, Labreuche J, et al. A history of stroke/transient ischemic attack indicates high risks of cardiovascular event and hemorrhagic stroke in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2013; 127: 730–738.
- Meadows TA, Bhatt DL, Hirsch AT, et al; REACH Registry Investigators. Ethnic differences in the prevalence and treatment of cardiovascular risk factors in us outpatients with peripheral arterial disease: insights from the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. *Am Heart J* 2009; 158: 1038–1045.
- Uchiyama S, Shibata Y, Hirabayashi T, et al; J-TRACE Investigators. Risk factor profiles of stroke, myocardial infarction, and atrial fibrillation: a Japanese Multicenter Cooperative Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010; 19: 190–197.
- Goto S, Ikeda Y, Shimada K, et al; J-TRACE Investigators. One-year cardiovascular event rates in Japanese outpatients with myocardial infarction, stroke, and atrial fibrillation. --Results from the Japan Thrombosis Registry for Atrial Fibrillation, Coronary, or Cerebrovascular Events (J-TRACE)--. *Circ J* 2011; 75: 2598–2604.
- Suzuki N, Sato M, Houkin K, et al. One-year atherothrombotic vascular events rates in outpatients with recent non-cardioembolic ischemic stroke: the EVEREST (Effective Vascular Event REDuction after STroke) registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21: 245–253.
- Wolf P, Dawber T, Thomas HJ, et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham Study. *Neurology* 1978; 28: 973–977.
- Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G, et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation* 2001; 104: 2039–2044.
- Selvetella G, Notte A, Maffei A, et al. Left ventricular hypertrophy is associated with asymptomatic cerebral damage in hypertensive patients. *Stroke* 2003; 34: 1766–1770.
- Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M, et al; LIFE Study Investigators. Prognostic value of changes in the electrocardiographic strain pattern during antihypertensive treatment: the Losartan intervention for end-point reduction in hypertension study (LIFE). *Circulation* 2009; 119: 1883–1891.
- Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, et al. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 47: 525–531.
- Handle M, Harloff A, Olschewski M, et al. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007; 357: 2262–2268.
- Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345: 1740–1746.
- Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 1083–1091.
- Inoue H, Fujiki A, Origasa H, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* 2009; 137: 102–107.
- 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2012年度合同研究班報告）。心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）。http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* 1991; 22: 983–988.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864–2870.
- Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263–272.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 130: 2071–2104.
- Goto S, Bhatt DL, Röther J, et al; REACH Registry Investigators. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am Heart J* 2008; 156: 855–863, 863. e852.
- Atarashi H, Inoue H, Okumura K, et al. Present status of anticoagulation treatment in Japanese patients with atrial fibrillation: a report from the J-Rhythm Registry. *Circ J* 2011; 75: 1328–1333.
- Suzuki S, Yamashita T, Kato T, et al. Incidence of major bleeding complication of warfarin therapy in Japanese patients with atrial fibrillation. *Circ J* 2007; 71: 761–765.
- Toyoda K, Yasaka M, Otsubo R, et al. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective, multicenter, observational study. *Stroke* 2008; 39: 1740–1745.
- 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会、rt-PA（アルテプラゼ）静注療法指針部会、rt-PA（アルテプラゼ）静注療法適正治療指針。脳卒中 2005; 27: 327–354.
- 脳卒中病院前救護ガイドライン検討委員会、日本臨床救急医学会編。PSLS コースガイドブック救急隊員による脳卒中の観察・処置の標準化。へるす出版、2007。
- 日本神経救急学会、日本救急医学会監修。『ISLS コースガイドブック』編集委員会編。ISLS コースガイドブック脳卒中初期診療のために。へるす出版、2006。
- Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 7: the era of reperfusion: section 2: acute

- stroke. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2000; 102(8 Suppl): I204–I216.
43. <http://jsa-web.org/stroke/index.html>
44. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007; 370: 1432–1442.
45. Luengo-Fernandez R, Gray AM, Rothwell PM. Effect of urgent treatment for transient ischaemic attack and minor stroke on disability and hospital costs (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet Neurol* 2009; 8: 235–243.
46. Lavalley PC, Meseguer E, Abboud H, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007; 6: 953–960.
47. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007; 369: 283–292.
48. 阿部康二. 一過性脳虚血発作 (TIA). 循環器内科 2010; 10: 126–132.
49. 後藤文男. 日本脳卒中学会・脳卒中重症度スケール (急性期) の発表にあたって. 脳卒中 1997; 19: 1–5.
50. Lyden P, Brott T, Tilley B, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke* 1994; 25: 2220–2226.
51. Smith WS, Sung G, Saver J, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008; 39: 1205–1212.
52. Yasaka M, Yamaguchi T, Oita J, et al. Clinical features of recurrent embolization in acute cardioembolic stroke. *Stroke* 1993; 24: 1681–1685.
53. Kobayashi S, Tazaki Y. Effect of the thrombin inhibitor argatroban in acute cerebral thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 531–534.
54. 大友英一, 沓沢尚之, 小暮久也. 他. 脳血栓症急性期における OKY-046 の臨床的有用性—プラセボを対照とした多施設二重盲検試験—. 臨医薬 1991; 7: 353–388.
55. 篠原幸人, 小川彰, 鈴木則宏. 他: 脳卒中合同ガイドライン委員会 / 日本脳卒中学会 / 日本脳神経外科学会 / 日本神経学会 / 日本神経治療学会 / 日本リハビリテーション医学会) 編. 脳卒中治療ガイドライン 2009. 協和企画, 2009.
- 55a. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al; Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1444–1451.
- 55b. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al; Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1305–1316.
56. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
57. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891.
58. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992.
59. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549–559.
60. Das RR, Seshadri S, Beiser AS, et al. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham offspring study. *Stroke* 2008; 39: 2929–2935.
61. Soo YO, Yang SR, Lam WW, et al. Risk vs benefit of anti-thrombotic therapy in ischemic stroke patients with cerebral microbleeds. *J Neurol* 2008; 255: 1679–1686.
62. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115: 459–467.
63. Kitagawa K, Hougaku H, Yamagami H, et al; OSACA2 Study Group. Carotid intima-media thickness and risk of cardiovascular events in high-risk patients. Results of the Osaka Follow-Up Study for Carotid Atherosclerosis 2 (OSACA2 Study). *Cerebrovasc Dis* 2007; 24: 35–42.
64. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012; 379: 2053–2062.
65. Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, et al. Carotid endarterectomy—an evidence-based review: report of the therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005; 65: 794–801.
66. Sacco R, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37: 577–617.
67. Rothwell P, Eliasziw M, Gutnikov S, et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004; 363: 915–924.
68. Alamowitch S, Eliasziw M, Barnett H, et al. The risk and benefit of endarterectomy in women with symptomatic internal carotid artery disease. *Stroke* 2005; 36: 27–31.
69. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1491–1502.
70. Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke* 2009; 40: e573–e583.
71. Yadav J, Wholey M, Kuntz R, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 1493–1501.
72. Bates ER, Babb JD, Casey DE Jr, et al. ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 2007 clinical expert consensus document on carotid stenting: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents (ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN Clinical Expert Consensus Document Committee on Carotid Stenting). *Am Coll Cardiol* 2007; 49: 126–170.
73. Brott TG, Hobson RW, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 11–23.
74. 篠原 幸人, 吉本 高志, 福内 靖男, 他: 脳卒中合同ガイドライン委員会 (日本脳卒中学会 / 日本脳神経外科学会 (脳卒中の外科学会) / 日本神経学会 / 日本神経治療学会 / 日本リハビリテーション医学会) 編集. 脳卒中治療ガイドライン 2004. 協和企画, 2004.
75. JET Study Group. Japanese EC-IC Bypass Trial (JET Study): 中間解析結果 (第二報). 脳卒中の外 2002; 30: 434–437.
76. Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL, et al. Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia. *JAMA* 2011; 306: 1983–1992.
77. 日本脳卒中の外科学会. 科学的根拠に基づくくも膜下出血診療ガイドライン. 日本脳卒中の外科学会, 2003.
78. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (IATF) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1267–1274.
79. 脳ドックの新ガイドライン作成委員会. 脳ドックのガイドライン 2014 [改訂・第4版]. 日本脳ドック学会, 2014.
80. Morita A, Kirino T, Hashi K, et al; UCAS Japan Investigators. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med* 2012; 366: 2474–2482.
81. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. *N Eng J Med* 1991; 325: 445–453.
82. Wilcox R, Boussier M, Betteridge D, et al; PROactive Investigators. Effects of pioglitazone in patients with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007; 38: 865–873.
83. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, et al. Statin in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2004; 35: 2902–2909.
84. Adams HJ, del-Zoppo G, Albers M, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 115: e478–e534.
85. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, et al; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411–2420.

86. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial I. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without st-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
87. Levine GN, Jeong YH, Goto S, et al. Expert consensus document: World Heart Federation expert consensus statement on antiplatelet therapy in East Asian patients with ACS or undergoing PCI. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11: 597–606.
88. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al; ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9–19.
89. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–2015.
90. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–1057.
91. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al; TRA 2P–TIMI 50 Steering Committee and Investigators. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012; 366: 1404–1413.
92. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al; MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331–337.
93. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–817.
94. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al; WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: An open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107–1115.
95. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, et al; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Inflammation, statin therapy, and risk of stroke after an acute coronary syndrome in the MIRACL study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 142–147.
96. Park KL, Budaj A, Goldberg RJ, et al; GRACE Investigators. Risk-prediction model for ischemic stroke in patients hospitalized with an acute coronary syndrome (from the global registry of acute coronary events [GRACE]). *Am J Cardiol* 2012; 110: 628–635.
97. Bangalore S, Qin J, Sloan S, et al; PROVE IT–TIMI 22 Trial Investigators. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR atorVastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT–TIMI) 22 trial. *Circulation* 2010; 122: 2142–2151.
98. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy --I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308: 81–106.
99. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
100. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–1860.
101. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.
102. Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, et al; CSPS 2 group. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 959–968.
103. Hiatt WR, Money SR, Brass EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects). *J Vasc Med* 2008; 47: 330–336.
104. Uchiyama S, Demaerschak BM, Goto S, et al. Stroke prevention by cilostazol in patients with atherothrombosis: meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009; 18: 482–490.
105. James SK, Storey RF, Khurmi NS, et al; PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack. *Circulation* 2012; 125: 2914–2921.
106. Morrow DA, Alberts MJ, Mohr JP, et al. Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events–TIMI 50 Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of vorapaxar in patients with prior ischemic stroke. *Stroke* 2013; 44: 691–698.
107. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al; APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365: 699–708.
108. Barrios V, Escobar C. Importance of blood pressure control in hypertensive patients with coronary heart disease in clinical practice to reduce the risk of stroke. *Stroke* 2009; 40: e469; author reply e470.
109. Mechtouff L, Touze E, Steg PG, et al; REACH Registry Investigators. Worse blood pressure control in patients with cerebrovascular or peripheral arterial disease compared with coronary artery disease. *J Intern Med* 2010; 267: 621–633.
110. Hart RG, Palacio S, Pearce LA. Atrial fibrillation, stroke, and acute antithrombotic therapy: analysis of randomized clinical trials. *Stroke* 2002; 33: 2722–2727.
111. Yamaguchi T. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a multicenter, prospective, randomized trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group. *Stroke* 2000; 31: 817–821.
112. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF–TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–2104.
113. Hori M, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. RE-LY Investigators. Efficacy and safety of dabigatran vs. Warfarin in patients with atrial fibrillation—sub-analysis in Japanese population in RE-LY trial. *Circ J* 2011; 75: 800–805.
114. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, et al; J-ROCKET AF study investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation – the J-ROCKET AF study –. *Circ J* 2012; 76: 2104–2111.
115. Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, et al; Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial Group. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke* 2006; 37: 447–451.
116. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903–1912.
117. Mehta RH, Dabbous OH, Granger CB, et al; GRACE Investigators. Comparison of outcomes of patients with acute coronary syndromes with and without atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1031–1036.
118. Selim M. Perioperative stroke. *N Engl J Med* 2007; 356: 706–713.
119. Charlesworth D, Likosky D, Marrin C, et al. Development and validation of a prediction model for strokes after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 436–443.
120. Eagle K, Guyton R, Davidoff R, et al. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: executive summary and recommendations: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1991 guidelines for coronary artery bypass graft surgery). *Circulation* 1999; 100: 1464–1480.
121. Mérie C, Køber L, Olsen PS, et al. Risk of stroke after coronary artery bypass grafting: effect of age and comorbidities. *Stroke* 2012; 43: 38–43.
- 121a. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 124: e652–e735.
122. Miyata S. Heparin-induced thrombocytopenia. *ISBT Science Series* 2009; 4: 167–173.
123. Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1996; 101: 502–507.
124. Kawano H, Toyoda K, Miyata S, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a serious complication of heparin therapy for acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 641–649.
125. Kawano H, Yamamoto H, Miyata S, et al. Prospective multicentre cohort study of heparin-induced thrombocytopenia in acute ischaemic stroke patients. *Br J Haematol* 2011; 154: 378–386.
126. Miyata S, Yamamoto H, Kamei M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia clinical studies and the efficacy of argatroban in Japan.

- Semin Thromb Hemost* 2008; 34(Suppl 1): 37–47.
127. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, et al. Evaluation of pretest clinical score (4 t's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 759–765.
 128. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e495S–e530S.
 129. Gao L, Taha R, Gauvin D, et al. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2005; 128: 3664–3670.
 130. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2001; 344: 395–402.
 131. Jensen B, Hughes B, Rasmussen L, et al. Cognitive outcomes in elderly high-risk patients after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting: a randomized trial. *Circulation* 2006; 113: 2790–2795.
 132. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, et al. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multi-center retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1745–1755.
 133. Piper C, Wiemer M, Schulte H, et al. Stroke is not a contraindication for urgent valve replacement in acute infective endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2001; 10: 703–711.
 134. Segal A, Abernethy W, Palacios I, et al. Stroke as a complication of cardiac catheterization: risk factors and clinical features. *Neurology* 2001; 56: 975–977.
 135. Jones EF, Kalman JM, Calafiore P, et al. Proximal aortic atheroma. An independent risk factor for cerebral ischemia. *Stroke* 1995; 26: 218–224.
 136. Ohki S, Kubota I, Aizawa K, et al. Aortogenic cerebrovascular accident. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009; 9: 899–900.
 137. Merz B. New Framingham data indicate that smoking is also a risk factor for stroke. *JAMA* 1987; 257: 2132, 2134.
 138. Kannel WB. Cardiovascular hazards of components of blood pressure. *J Hypertens* 2002; 20: 395–397.
 139. Wilson K, Gibson N, Willan A, et al. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2000; 160: 939–944.
 140. Greenberg JA, Chow G, Ziegelstein RC. Caffeinated coffee consumption, cardiovascular disease, and heart valve disease in the elderly (from the Framingham Study). *Am J Cardiol* 2008; 102: 1502–1508.
 141. Freedman ND, Park Y, Abnet CC, et al. Association of coffee drinking with total and cause-specific mortality. *N Engl J Med* 2012; 366: 1891–1904.
 142. Villareal DT, Chode S, Parimi N, et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *N Engl J Med* 2011; 364: 1218–1229.
 143. Ohkubo T, Hozawa A, Nagatomi R, et al. Effects of exercise training on home blood pressure values in older adults: a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2001; 19: 1045–1052.
 144. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2002; 347: 716–725.
 145. Goodyear LJ. The exercise pill—too good to be true? *N Engl J Med* 2008; 359: 1842–1844.
 146. 日本透析医学会. 維持血液透析ガイドライン：血液透析導入、透析会誌 2013; 46: 1107–1155.
 147. National-Kidney-Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 suppl 1): S1–S266.
 148. Sarnak M, Levey A, Schoolwerth A, 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. *Circulation* 2003; 108: 2154–2169.
 149. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1–150.
 150. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073–2081.
 151. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013; 158: 825–830.
 152. 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド 2012. 東京医学社. 2012.
 153. Weiner D, Tabatabai S, Tighiouart H, et al. Cardiovascular outcomes and all-cause mortality: exploring the interaction between CKD and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 392–401.
 154. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Kidney Int* 2005; 68: 228–236.
 155. Irie F, Iso H, Sairenchi T, et al. The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int* 2006; 69: 1264–1271.
 156. Ito S, Nagasawa T, Abe M, et al. Strain vessel hypothesis: a viewpoint for linkage of albuminuria and cerebro-cardiovascular risk. *Hypertens Res* 2009; 32: 115–121.
 157. Ito S. Cardiorenal syndrome: an evolutionary point of view. *Hypertension* 2012; 60: 589–595.
 158. Matsuo S, Imai E, Horio M, et al; Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 982–992.
 159. Imai E, Horio M, Watanabe T, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13: 621–630.
 160. Di Angelantonio E, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Renal function and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and systematic review. *PLoS Med* 2007; 4: e270.
 161. Shihara M, Tsutsui H, Tsuchihashi M, et al; Japanese Coronary Intervention Study (JCIS) Group. In-hospital and one-year outcomes for patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 90: 932–936.
 162. Yamaguchi J, Kasanuki H, Ishii Y, et al; HJIC Study Group. Prognostic significance of serum creatinine concentration for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction who underwent successful primary percutaneous coronary intervention (from the Heart Institute of Japan Acute Myocardial Infarction [HJAMI] Registry). *Am J Cardiol* 2004; 93: 1526–1528.
 163. Anavekar N, McMurray J, Velazquez E, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 1285–1295.
 164. Tokmakova M, Skali H, Kenchaiah S, et al. Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) study. *Circulation* 2004; 110: 3667–3673.
 165. Inaguma D, Tatematsu M, Hibiki S, et al. Relationship between renal function at the time of percutaneous coronary intervention and prognosis in ischemic heart disease patients. *Clin Exp Nephrol* 2007; 11: 56–60.
 166. Jose P, Skali H, Anavekar N, et al. Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2886–2891.
 167. Assali A, Brosh D, Ben-Dor I, et al. The impact of renal insufficiency on patients' outcomes in emergent angioplasty for acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69: 395–400.
 168. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164: 659–663.
 169. Tsutsui H, Tsuchihashi M, Takeshita A. Mortality and readmission of hospitalized patients with congestive heart failure and preserved versus depressed systolic function. *Am J Cardiol* 2001; 88: 530–533.
 170. McAlister F, Ezekowitz J, Tonelli M, et al. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004; 109: 1004–1009.
 171. Hillege H, Girbes A, de Kam P, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 203–210.
 172. Hillege H, Nitsch D, Pfeffer M, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 113: 671–678.
 173. Ahmed A, Rich M, Sanders P, et al. Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study. *Am J Cardiol* 2007; 99: 393–398.
 174. Silverberg D, Wexler D, Blum M, et al. The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl

- 8): viii7–viii12.
175. de Silva R, Rigby A, Witte K, et al. Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 98: 391–398.
176. McClellan W, Flanders W, Langston R, et al. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1928–1936.
177. Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, et al. Chronic kidney disease as an independent risk for long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 2009; 73: 1442–1447.
178. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, et al; CHARM Investigators and Committees. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet* 2009; 374: 543–550.
179. Miura M, Shiba N, Nochioka K, et al; CHART-2 Investigators. Urinary albumin excretion in heart failure with preserved ejection fraction: an interim analysis of the CHART 2 study. *Eur J Heart Fail* 2012; 4: 367–376.
180. Smith G, Masoudi F, Vaccarino V, et al. Outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: mortality, readmission, and functional decline. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1510–1518.
181. Verma A, Anavekar N, Meris A, et al. The relationship between renal function and cardiac structure, function, and prognosis after myocardial infarction: the VALIANT Echo Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1238–1245.
182. Smith G, Vaccarino V, Kosiborod M, et al. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail* 2003; 9: 13–25.
183. Forman D, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 61–67.
184. de Silva R, Nikitin N, Witte K, et al. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. *Eur Heart J* 2006; 27: 569–581.
185. Ezekowitz J, McAlister F, Humphries K, et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1587–1592.
186. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561–1566.
187. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2014. ライフサイエンス出版, 2014.
188. London G, Pannier B, Guerin A, et al. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2759–2767.
189. Nakazato T, Kawada T, Shigematsu T, et al. Left ventricular hypertrophy was infrequent in patients starting dialysis after undergoing a strict blood pressure control in the pre-dialytic period. *Intern Med* 2002; 41: 925–930.
190. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committee Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646–661.
191. Weiner D, Tighiouart H, Vlagopoulos P, et al. Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1803–1810.
192. Paoletti E, Bellino D, Cassottana P, et al. Left ventricular hypertrophy in nondiabetic predialysis CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 320–327.
193. Hreybe H, Ezzeddine R, Bedi M, et al. Renal insufficiency predicts the time to first appropriate defibrillator shock. *Am Heart J* 2006; 151: 852–856.
194. Cuculich P, Sánchez J, Kerzner R, et al. Poor prognosis for patients with chronic kidney disease despite ICD therapy for the primary prevention of sudden death. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 207–213.
195. Wase A, Basit A, Nazir R, et al. Impact of chronic kidney disease upon survival among implantable cardioverter-defibrillator recipients. *J Interv Card Electrophysiol* 2004; 11: 199–204.
196. Horio M, Imai E, Yasuda Y, et al; Collaborators Developing the Japanese Equation for Estimated GFR. GFR estimation using standardized serum cystatin C in Japan. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 197–203.
197. Imai E, Horio M, Yamagata K, et al. Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res* 2008; 31: 433–441.
198. Ginsberg J, Chang B, Matarese R, et al. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983; 309: 1543.
199. Iseki K, Ikeyama Y, Iseki C, et al. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63: 1468–1474.
200. 日本腎臓学会・腎生検検討委員会編. 腎生検ガイドブックより安全な腎生検を施行するために. 東京医学社, 2004.
201. McCullough P, Duc P, Omland T, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 571–579.
202. Cataliotti A, Malatino L, Jougasaki M, et al. Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease: role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodeling. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 1111–1119.
203. Freda B, Tang W, Van Lente F, et al. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2065–2071.
204. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316–322.
205. Anwaruddin S, Lloyd-Jones D, Baggish A, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 91–97.
206. Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA, et al. Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1508–1515.
207. Nishikimi T, Futoo Y, Tamano K, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels in chronic hemodialysis patients: Influence of coronary artery disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1201–1208.
208. Khan IA, Fink J, Nass C, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide for identifying coronary artery disease and left ventricular hypertrophy in ambulatory chronic kidney disease patients. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1530–1534.
209. Naganuma T, Sugimura K, Wada S, et al. The prognostic role of brain natriuretic peptides in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2002; 22: 437–444.
210. Madsen LH, Ladefoged S, Corell P, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts mortality in patients with end-stage renal disease in hemodialysis. *Kidney Int* 2007; 71: 548–554.
211. Khan N, Hemmelgarn B, Tonelli M, et al. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005; 112: 3088–3096.
212. Apple F, Murakami M, Pearce L, et al. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106: 2941–2945.
213. Wang AY, Lai KN. Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1643–1652.
214. NACB Writing Group, Wu AH, Jaffe AS, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines: use of cardiac troponin and B-type natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for etiologies other than acute coronary syndromes and heart failure. *Clin Chem* 2007; 53: 2086–2096.
215. K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: S1–S153.
216. Deegan P, Lafferty M, Blumsohn A, et al. Prognostic value of troponin T in hemodialysis patients is independent of comorbidity. *Kidney Int* 2001; 60: 2399–2405.
217. Schrier R, Abraham W. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 577–585.
218. Volpe M, Magri P, Rao M, et al. Intrarenal determinants of sodium retention in mild heart failure: effects of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypertension* 1997; 30: 168–176.
219. Goldfarb M, Abassi Z, Rosen S, et al. Compensated heart failure predisposes to outer medullary tubular injury: studies in rats. *Kidney Int* 2001; 60: 607–613.
220. Dormans T, van Meyel J, Gerlag P, et al. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 376–382.
221. Miyata M, Sasaki T, Ikeda Y, et al; COLD-CHF Investigators. Comparative study of therapeutic effects of short- and long-acting loop diuretics in outpatients with chronic heart failure (COLD-CHF). *J Cardiol* 2012; 59: 352–358.
222. Masuyama T, Tsujino T, Origasa H, et al. Superiority of long-acting

- to short-acting loop diuretics in the treatment of congestive heart failure. *Circ J* 2012; 76: 833–842.
223. 伊藤貞嘉. 薬理作用と使用の原則. ファーマナビゲーター 利尿薬編 (伊藤貞嘉編集). メディカルレビュー社, 2007; 30–51.
 224. Tsuchiya K, Sanaka T, Nitta K, et al. Effects of atrial natriuretic peptide on regional renal blood flow measured by a thermal diffusion technique. *Jpn J Exp Med* 1989; 59: 27–35.
 225. Swärd K, Valsson F, Sellgren J, et al. Differential effects of human atrial natriuretic peptide and furosemide on glomerular filtration rate and renal oxygen consumption in humans. *Intensive Care Med* 2005; 31: 79–85.
 226. Klein L, O'Connor C, Leimberger J, et al. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) study. *Circulation* 2005; 111: 2454–2460.
 227. Schrier R, Gross P, Gheorghiade M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2099–2112.
 228. Udelsion J, McGrew F, Flores E, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of oral tolvaptan on left ventricular dilation and function in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2151–2159.
 229. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC Jr, et al; Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 2007; 297: 1332–1343.
 230. Rossi J, Bayram M, Udelsion J, et al. Improvement in hyponatremia during hospitalization for worsening heart failure is associated with improved outcomes: insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) trial. *Acute Cardiac Care* 2007; 9: 82–86.
 231. Matsuzaki M, Hori M, Izumi T, et al; Tolvaptan Investigators. Efficacy and safety of tolvaptan in heart failure patients with volume overload despite the standard treatment with conventional diuretics: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study (QUEST study). *Cardiovasc Drugs Ther* 2011; 25 Suppl 1: S33–S45.
 232. Matsue Y, Suzuki M, Seya M, et al. Tolvaptan reduces the risk of worsening renal function in patients with acute decompensated heart failure in high-risk population. *J Cardiol* 2013; 61: 169–174.
 233. Sezaï A, Hata M, Niino T, et al. Results of low-dose human atrial natriuretic peptide infusion in nondialysis patients with chronic kidney disease undergoing coronary artery bypass grafting: the NU-HIT (Nihon University working group study of low-dose HANP Infusion Therapy during cardiac surgery) trial for CKD. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 897–903.
 234. Sackner-Bernstein J, Skopicki H, Aaronson K. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005; 111: 1487–1491.
 235. Sackner-Bernstein J, Kowalski M, Fox M, et al. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 1900–1905.
 236. Wang D, Dowling T, Meadows D, et al. Nesiritide does not improve renal function in patients with chronic heart failure and worsening serum creatinine. *Circulation* 2004; 110: 1620–1625.
 237. Witteles R, Kao D, Christopherson D, et al. Impact of nesiritide on renal function in patients with acute decompensated heart failure and pre-existing renal dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1835–1840.
 238. Riter H, Redfield M, Burnett J, et al. Nonhypotensive low-dose nesiritide has differential renal effects compared with standard-dose nesiritide in patients with acute decompensated heart failure and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2334–2335.
 239. Costanzo M, Guglin M, Saltzberg M, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 675–683.
 240. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al; Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367: 2296–2304.
 241. Schenarts P, Segraves S, Bard M, et al. Low-dose dopamine: a physiologically based review. *Curr Surg* 2006; 63: 219–225.
 242. Wilcox C. New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 798–805.
 243. Kitsios GD, Mascari P, Ettunsi R, et al. Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: a meta-analysis. *J Crit Care* 2014; 29: 253–259.
 244. Brater D. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 387–395.
 245. Pitt B, Zannad F, Remme W, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–717.
 246. 日本腎臓学会, 日本医学放射線学会, 日本循環器学会共同編集. 腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン 2012. 東京医学社, 2012.
 247. Rudnick MR, Berns JS, Cohen JJ, et al. Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism—a critical review. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 713–727.
 248. Lameire N, Adam A, Becker CR, et al. Baseline renal function screening. *Am J Cardiol* 2006; 98(6A): 21K–6K.
 249. Weisbord SD, Mor MK, Resnick AL, et al. Incidence and outcomes of contrast-induced AKI following computed tomography. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1274–1281.
 250. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1237–1242.
 251. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105: 2259–2264.
 252. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989; 320: 143–149.
 253. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkkipati S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1515–1519.
 254. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1393–1399.
 255. Barrett BJ, Parfrey PS. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006; 354: 379–386.
 256. Gupta RK, Kapoor A, Tewari S, et al. Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study. *Indian Heart J* 1999; 51: 521–526.
 257. Rosenstock JL, Bruno R, Kim JK, et al. The effect of withdrawal of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers prior to coronary angiography on the incidence of contrast-induced nephropathy. *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 749–755.
 258. Solomon R, Werner C, Mann D, et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1416–1420.
 259. Majumdar SR, Kjellstrand CM, Tymchak WJ, et al. Forced euvolemic diuresis with mannitol and furosemide for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with CKD undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 602–609.
 260. Nyman U, Björk J, Aspelin P, et al. Contrast medium dose-to-GFR ratio: a measure of systemic exposure to predict contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Acta Radiol* 2008; 49: 658–667.
 261. Brown JR, Robb JF, Block CA, et al. Does safe dosing of iodinated contrast prevent contrast-induced acute kidney injury? *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3: 346–350.
 262. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003; 93: C29–34.
 263. Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, et al. The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1283–1288.
 264. Zoungas S, Ninomiya T, Huxley R, et al. Systematic review: sodium bicarbonate treatment regimens for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2009; 151: 631–638.
 265. Hogan SE, L'Allier P, Chetcuti S, et al. Current role of sodium bicarbonate-based preprocedural hydration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008; 156: 414–421.
 266. Navaneethan SD, Singh S, Appasamy S, et al. Sodium bicarbonate therapy for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic

- review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 617–627.
267. Lehnert T, Keller E, Gondolf K, et al. Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 358–362.
268. Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C, et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001; 111: 692–698.
269. Frank H, Werner D, Lorusso V, et al. Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2003; 60: 176–182.
270. Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 2006; 119: 155–162.
271. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, et al. Extracorporeal blood purification therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 361–371.
272. ACT Investigators. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). *Circulation* 2011; 124: 1250–1259.
273. Anderson SM, Park ZH, Patel RV. Intravenous N-acetylcysteine in the prevention of contrast media-induced nephropathy. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 101–107.
274. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, et al. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2008; 148: 284–294.
275. Zhang T, Shen LH, Hu LH, et al. Statins for the prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2011; 33: 344–351.
276. Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007; 115: 1211–1217.
277. Okumura N, Hayashi M, Imai E, et al. Effects of carperitide on contrast-induced acute kidney injury with a minimum volume of contrast in chronic kidney disease patients. *Nephron Extra* 2012; 2: 303–310.
278. Kronzon I, Saric M. Cholesterol embolization syndrome. *Circulation* 2010; 122: 631–641.
279. Flory CM. Arterial occlusions produced by emboli from eroded aortic atheromatous plaques. *Am J Pathol* 1945; 21: 549–565.
280. Fine MJ, Kapoor W, Falanga V. Cholesterol crystal embolization: a review of 221 cases in the English literature. *Angiology* 1987; 38: 769–784.
281. Drost H, Buis B, Haan D, et al. Cholesterol embolism as a complication of left heart catheterisation. Report of seven cases. *Br Heart J* 1984; 52: 339–342.
282. Cross SS. How common is cholesterol embolism? *J Clin Path* 1991; 44: 859–861.
283. Scolari F, Ravani P, Pola A, et al. Predictors of renal and patient outcomes in atheroembolic renal disease: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1584–1590.
284. Fukumoto Y, Tsutsui H, Tsuchihashi M, et al. The incidence and risk factors of cholesterol embolization syndrome, a complication of cardiac catheterization: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 211–216.
285. Arroyo LH, Lee RT. Mechanisms of plaque rupture: mechanical and biologic interactions. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 369–375.
286. Scolari F, Ravani P, Gaggi R, et al. The challenge of diagnosing atheroembolic renal disease: clinical features and prognostic factors. *Circulation* 2007; 116: 298–304.
287. Liew YP, Bartholomew JR. Atheromatous embolization. *Vasc Med* 2005; 10: 309–326.
288. Meyrier A. Cholesterol crystal embolism: diagnosis and treatment. *Kidney Int* 2006; 69: 1308–1312.
289. Donohue KG, Saap L, Falanga V. Cholesterol crystal embolization: an atherosclerotic disease with frequent and varied cutaneous manifestations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 504–511.
290. O'Keefe ST, Woods BOB, Breslin DJ, et al. Blue toe syndrome. Causes and management. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2197–2202.
291. Moolenaar W, Lamers CB. Cholesterol crystal embolization and the digestive system. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 69–72.
292. Moolenaar W, Lamers CB. Cholesterol crystal embolization to liver, gallbladder, and pancreas. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1819–1822.
293. Ezzeddine MA, Primavera JM, Rosand J, et al. Clinical characteristics of pathologically proved cholesterol emboli to the brain. *Neurology* 2000; 54: 1681–1683.
294. Kasinath BS, Corwin HL, Bidani AK, et al. Eosinophilia in the diagnosis of atheroembolic renal disease. *Am J Nephrol* 1987; 7: 173–177.
295. Liao YH, Su YW, Tsay W, et al. Association of cutaneous necrotizing eosinophilic vasculitis and deep vein thrombosis in hyper eosinophilic syndrome. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1051–1053.
296. Scoble JE. Is nihilism in the treatment of atheroembolic disease at an end? *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 975–976.
297. Mann SJ, Sos TA. Treatment of atheroembolization with corticosteroids. *Am J Hypertens* 2001; 14: 831–834.
298. Matchett WJ, McFarland DR, Eidt JF, et al. Blue toe syndrome: treatment with intra-arterial stents and review of therapies. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11: 585–592.
299. Carroccio A, Olin JW, Ellozy SH, et al. The role of aortic stent grafting in the treatment of atheromatous embolization syndrome: results after a mean of 15 months follow-up. *Vasc Surg* 2004; 40: 424–429.
300. Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C. Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 840–850.
301. Nakayama M, Izumaru K, Nagata M, et al. The effect of low-dose corticosteroids on short- and long-term renal outcome in patients with cholesterol crystal embolism. *Ren Fail* 2011; 33: 298–306.
302. Woolfson RG, Lachmann H. Improvement in renal cholesterol emboli syndrome after simvastatin. *Lancet* 1998; 351: 1331–1332.
303. Keen RR, McCarthy WJ, Shireman PK, et al. Surgical management of atheroembolization. *J Vasc Surg* 1995; 21: 773–780; discussion 780–781.
304. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1216–1221.
305. Blackshear JL, Zabaloitia M, Pennock G, et al. Warfarin safety and efficacy in patients with thoracic aortic plaque and atrial fibrillation. SPAF TEE Investigators. Stroke Prevention and Atrial Fibrillation. Transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 1999; 83: 453–455, A9.
306. Tunick PA, Nayar AC, Goodkin GM, et al. Effect of treatment on the incidence of stroke and other emboli in 519 patients with severe thoracic aortic plaque. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1320–1325.
307. Hitti WA, Wali RK, Weinman EJ, et al. Cholesterol embolization syndrome induced by thrombolytic therapy. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008; 8: 27–34.
308. Ravani P, Gaggi R, Rollino C, et al. Lack of association between dialysis modality and outcomes in atheroembolic renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 454–459.
309. Theriault J, Agharazzi M, Dumont M, et al. Atheroembolic renal failure requiring dialysis: potential for renal recovery? A review of 43 cases. *Nephron Clin Pract* 2003; 94: c11–c18.
310. Krull F, Ehrlich J, Wurster U, et al. Renal involvement in patients with congenital cyanotic heart disease. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 1214–1219.
311. Perloff J, Latta H, Barsotti P. Pathogenesis of the glomerular abnormality in cyanotic congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1198–1204.
312. Dittrich S, Kurschat K, Lange P. Abnormal rheology in cyanotic congenital heart disease—a factor in non-immune nephropathy. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35: 411–415.
313. Awad H, el-Safty I, Abdel-Gawad M, et al. Glomerular and tubular dysfunction in children with congenital cyanotic heart disease: effect of palliative surgery. *Am J Med Sci* 2003; 325: 110–114.
314. Inatomi J, Matsuoka K, Fujimaru R, et al. Mechanisms of development and progression of cyanotic nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1440–1445.
315. 長嶋正實, 丹羽公一郎, 赤木禎治, 他. チアノーゼ型先天性心疾患にみられる腎疾患の頻度, 成因解析と診断, 治療法の策定. 日小児循環器会誌 2006; 22: 130–133.
316. Agras P, Derbent M, Ozcay F, et al. Effect of congenital heart disease on renal function in childhood. *Nephron Physiol* 2005; 99: 10–15.
317. Fujimoto Y, Matsushima M, Tsuzuki K, et al. Nephropathy of cyanotic congenital heart disease: clinical characteristics and effectiveness of an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Clin Nephrol* 2002; 58: 95–102.
318. Hida K, Wada J, Yamasaki H, et al. Cyanotic congenital heart disease associated with glomerulomegaly and focal segmental glomerulosclerosis: remission of nephrotic syndrome with angiotensin converting enzyme inhibitor. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 144–147.

319. Takahashi S, Ooya K, Wada N, et al. Partial exchange transfusion improved renal function and proteinuria in a patient with cyanotic heart disease nephropathy. *Clin Nephrol* 2003; 60: 222–223.
320. Omonuwa KO, Talwar A, Dedopoulos S, et al. Repeated phlebectomies improve and stabilise renal function in cyanotic nephropathy. *BMC Case Rep* 2009;2009. pii: bcr10.2008.1084. doi: 10.1136/bcr.10.2008.1084. Epub 2009 Mar 20.
321. 日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド 2014–2015. 文光堂, 2014.
322. Rossing K, Christensen P, Hovind P, et al. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2004; 66: 1596–1605.
323. KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49 suppl 2: S12–S154.
324. Pham T, Sim J, Kujubu D, et al. Prevalence of nondiabetic renal disease in diabetic patients. *Am J Nephrol* 2007; 27: 322–328.
325. 日本糖尿病学会編. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013. 南江堂, 2013
326. Ismail N, Becker B, Strzelczyk P, et al. Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1999; 55: 1–38.
327. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110: 921–927.
328. Merchant ML, Perkins BA, Boratyn GM, et al. Urinary peptidome may predict renal function decline in type 1 diabetes and microalbuminuria. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2065–2074.
329. Yokoyama H, Kanno S, Takahashi S, et al. Determinants of decline in glomerular filtration rate in nonproteinuric subjects with or without diabetes and hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1432–1440.
330. DCCT/EDIC Research Group, de Boer IH, Sun W, et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 365: 2366–2376.
331. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int* 1995; 47: 1703–1720.
332. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al; ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1751–1762.
333. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2009. 日本高血圧学会, 2009.
334. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575–1585.
335. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, et al. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011; 123: 2799–2810.
336. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care* 2013; 36 Suppl 1: S11–S66.
337. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1925–1938.
338. Eguchi K, Hoshida S, Ishikawa S, et al. Aggressive blood pressure-lowering therapy guided by home blood pressure monitoring improves target organ damage in hypertensive patients with type 2 diabetes/prediabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14: 422–428.
339. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010; 304: 61–68.
340. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941–1951.
341. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364: 907–917.
342. Makino H, Haneda M, Babazono T, et al. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1577–1578.
343. Lewis E, Hunsicker L, Clarke W, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–860.
344. Viberti G, Wheeldon N. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672–678.
345. Strippoli G, Craig M, Deeks J, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 828.
346. Casas J, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 2026–2033.
347. Lacourciere Y, Belanger A, Godin C, et al. Long-term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: 762–769.
348. Barnett A, Bain S, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952–1961.
349. Brenner B, Cooper M, De Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–869.
350. Imai E, Chan JC, Ito S, et al. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia* 2011; 54: 2978–2986.
351. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 369: 1892–1903.
352. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2204–2213.
353. Battisti W, Palmisano J, Keane W. Dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. Relationships between lipids, kidney disease and cardiovascular disease. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 1174–1181.
354. Gin H, Rigalleau V, Aparicio M. Lipids, protein intake, and diabetic nephropathy. *Diabetes Metab* 2000; 26 Suppl 4: 45–53.
355. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383–393.
356. Wanner C, Tonelli M; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int* 2014; 85: 1303–1309.
357. 日本腎臓学会編. 慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版. 東京医学社, 2014
358. Kuitunen A, Vento A, Suojäranta-Ylinen R, et al. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 542–546.
359. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103–117.
360. Marso S, Ellis S, Tuzcu M, et al. The importance of proteinuria as a determinant of mortality following percutaneous coronary revascularization in diabetics. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1269–1277.
361. Bae K, Park H, Kang B, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with coronary artery disease and diabetic nephropathy: a single center experience. *Korean J Intern Med* 2007; 22: 1390–146.
362. Yasuda K, Kasuga H, Aoyama T, et al. Comparison of percutaneous coronary intervention with medication in the treatment of coronary artery disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2322–2332.
363. Deb S, Wijeyesundera HC, Ko DT, et al. Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. *JAMA* 2013; 310: 2086–2095.
364. van Ampting JM, Penne EL, Beek FJ, et al. Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients starting dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1147–1151.
365. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial

- Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006; 113: e463–e654.
366. Uzu T, Inoue T, Fujii T, et al. Prevalence and predictors of renal artery stenosis in patients with myocardial infarction. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 733–738.
 367. Kuroda S, Nishida N, Uzu T, et al. Prevalence of renal artery stenosis in autopsy patients with stroke. *Stroke* 2000; 31: 61–65.
 368. Tuttle KR. Ischemic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 167–173.
 369. Hirsch A, Haskal Z, Hertzner N. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary, a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1239–1312.
 370. Swaminathan S, Shah S. New insights into nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2636–2643.
 371. NSFとガドリニウム造影剤使用に関する合同委員会（日本医学放射線学会・日本腎臓学会）。腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン。日腎会誌 2009; 51: 839–842.
 372. Nordmann A, Woo K, Parkes R, et al. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2003; 114: 44–50.
 373. Ives N, Wheatley K, Stowe R, et al. Continuing uncertainty about the value of percutaneous revascularization in atherosclerotic renovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 298–304.
 374. Hackam DG, Duong-Hua ML, Mamdani M, et al. Angiotensin inhibition in renovascular disease: a population-based cohort study. *Am Heart J* 2008; 156: 549–555.
 375. Losito A, Errico R, Santirosi P, et al. Long-term follow-up of atherosclerotic renovascular disease. Beneficial effect of ACE inhibition. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1604–1609.
 376. van de Ven PJ, Beutler JJ, Kaatee R, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced renal dysfunction in atherosclerotic renovascular disease. *Kidney Int* 1998; 53: 986–993.
 377. Dworkin LD. Controversial treatment of atherosclerosis renal vascular disease: the cardiovascular outcomes in renal atherosclerosis lesions trial. *Hypertension* 2006; 48: 350–356.
 378. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2005–2008年度合同研究班報告）。末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン。Circ J 2009; 73 (Suppl. III): 1589–1591.
 379. ASTRAL Investigators, Wheatley K, Ives N, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 1953–1962.
 380. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al; CORAL Investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 13–22.
 381. Fujihara M, Yokoi Y, Abe T, et al. Clinical outcome of renal artery stenting for hypertension and chronic kidney disease up to 12 months in the J-RAS study. *Circ J* 2015; 79: 351–359.
 382. Palmer B, Alpern R. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int Suppl* 1997; 59: S21–S27.
 383. Schrier R. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319: 1127–1134.
 384. Cho S, Atwood J. Peripheral edema. *Am J Med* 2002; 113: 580–586.
 385. Loghman-Adham M, Siegler R, Pysher T. Acute renal failure in idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1997; 47: 76–80.
 386. Tsau Y, Chen C, Tsai W, et al. Complications of nephrotic syndrome in children. *J Formos Med Assoc* 1991; 90: 555–559.
 387. Osula S, Bell G, Hornung R. Acute myocardial infarction in young adults: causes and management. *Postgrad Med J* 2002; 78: 27–30.
 388. Glascock R. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: a clinical conundrum. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2215–2221.
 389. Singhal R, Brimble K. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management. *Thromb Res* 2006; 118: 397–407.
 390. Hopp L, Gilboa N, Kurland G, et al. Acute myocardial infarction in a young boy with nephrotic syndrome: a case report and review of the literature. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 290–294.
 391. Kronenberg F. Dyslipidemia and nephrotic syndrome: recent advances. *J Ren Nutr* 2005; 15: 195–203.
 392. Malik G, al-Wakeel J, al-Mohaya S, et al. Intraventricular and brachial artery thrombosis in nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1998; 18: 142–145.
 393. Valdivielso P, Moliz M, Valera A, et al. Atorvastatin in dyslipidaemia of the nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)* 2003; 8: 61–64.
 394. Kannel W. Epidemiology and prevention of cardiac failure: Framingham Study insights. *Eur Heart J* 1987; 8 (Suppl F): 23–26.
 395. Jurkovic Z, Abramson J, Vaccarino L, et al. Association of high serum creatinine and anemia increases the risk of coronary events: results from the prospective community-based atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2919–2925.
 396. Amin M, Tighiouart H, Weiner D, et al. Hematocrit and left ventricular mass: the Framingham Heart study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1276–1282.
 397. Levin A, Singer J, Thompson C, et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 347–354.
 398. Go AS, Yang J, Ackerson LM, et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation* 2006; 113: 2713–2723.
 399. Gejyo F, Saito A, Akizawa T, et al; Japanese Society for Dialysis Therapy. 2004 Japanese Society for Dialysis Therapy guidelines for renal anemia in chronic hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2004; 8: 443–459.
 400. 平澤由平, 鈴木正司, 伊丹儀友, 他. 血液透析患者の腎性貧血に対する遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤 (rHuEPO) 治療における維持Ht値と生命予後に関する大規模調査 (rHuEPO特別調査). 日透析医学会誌 2003; 36: 1265–1272.
 401. Locatelli F, Aljama P, Barany P, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (suppl 2): ii1–ii47.
 402. KDOQI; National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47 (Suppl 3): S11–S145.
 403. Inagaki H, Kuroda M, Watanabe S, et al. Changes in major blood components after adopting the supine position during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 798–802.
 404. Tsubakihara Y, Nishi S, Akiba T, et al. 2008 Japanese Society for Dialysis Therapy: guidelines for renal anemia in chronic kidney disease. *Ther Apher Dial* 2010; 14: 240–275.
 405. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, et al. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron Physiol* 1997; 77: 176–185.
 406. Silverberg D, Wexler D, Blum B, et al. Effect of correction of anemia with erythropoietin and intravenous iron in resistant heart failure in octogenarians. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 141–146.
 407. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al; CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071–2084.
 408. Singh A, Szczec L, Tang K, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085–2098.
 409. Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY, et al; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019–2032.
 410. Szczec LA, Barnhart HX, Inrig JK, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial shows that comorbid conditions differentially affect outcomes during anemia treatment. *Kidney Int* 2008; 74: 791–798.
 411. Szczec LA, Barnhart HX, Sapp S, et al. A secondary analysis of the CHOIR trial shows that comorbid conditions differentially affect outcomes during anemia treatment. *Kidney Int* 2010; 77: 239–246.
 412. Solomon SD, Uno H, Lewis EF, et al; Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) Investigators. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 1146–1155.
 413. Tsubakihara Y, Gejyo F, Nishi S, et al. High target hemoglobin with erythropoiesis-stimulating agents has advantages in the renal func-

- tion of non-dialysis chronic kidney disease patients. *Ther Apher Dial* 2012; 16: 529–540.
414. Malanuk R, Nielsen C, Theis P, et al. Treatment of coronary artery disease in hemodialysis patients: PTCA vs. stent. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 54: 459–493.
 415. 日本臨床腎移植学会, 日本移植学会. 腎移植臨床登録集計報告 (2013) 2012 年実施症例の報告. 移植 2013; 48: 346–361.
 416. 日本臨床腎移植学会, 日本移植学会. 腎移植臨床登録集計報告 (2005)–3 2003 年追跡調査. 移植 2005; 40: 358–368.
 417. Kido R, Shibagaki Y, Iwadoh K, et al. Very low but stable glomerular filtration rate after living kidney donation: is the concept of “chronic kidney disease” applicable to kidney donors? *Clin Exp Nephrol* 2010; 14: 356–362.
 418. Ojo A. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006; 82: 603–611.
 419. 社団法人日本透析医学会「血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン」作成ワーキンググループ. 血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン. 日透析医学会誌 2011; 44: 337–425.
 420. Gibson T, Lowenthal D, Nelson H, et al. Elimination of procainamide in end stage renal failure. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 17: 321–329.
 421. Nagura Y, Kuno T, Yanai M, et al. Pharmacokinetics and optimum dose of disopyramide in patients with chronic renal failure. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1991; 33: 539–543.
 422. Inagaki Y, Amano I, Otsu T. Accumulation of a disopyramide metabolite in renal failure. *ASAIO J* 1993; 39: M609–M613.
 423. Cacoub P, Deray G, Baumelou A, et al. Disopyramide-induced hypoglycemia: case report and review of the literature. *Fundam Clin Pharmacol* 1989; 3: 527–535.
 424. Takabatake T, Ohta H, Yamamoto Y, et al. Pharmacokinetics of SUN 1165, a new antiarrhythmic agent, in renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40: 411–414.
 425. Aronoff G, Brier M, Mayer M, et al. Bioavailability and kinetics of cibenzoline in patients with normal and impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 38–44.
 426. Moore N, Kreft-Jais C, Haramburu F, et al. Reports of hypoglycemia associated with the use of ACE inhibitors and other drugs; a case/non-case study in the French pharmacovigilance system database. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 513–518.
 427. Woolfrey S, Hegbrant J, Thysell H, et al. Dose regimen adjustment for milrinone in congestive heart failure patients with moderate and severe renal failure. *J Pharm Pharmacol* 1995; 47: 651–655.
 428. Osborn J, Holdaas H, Thames M, et al. Renal adrenoceptor mediation of antinatriuretic and renin secretion responses to low frequency renal nerve stimulation in the dog. *Circ Res* 1983; 53: 298–305.
 429. DiBona G. The sympathetic nervous system and hypertension: recent developments. *Hypertension* 2004; 43: 147–150.
 430. Steinhausen M, Weis S, Fleming J, et al. Responses of in vivo renal microvessels to dopamine. *Kidney Int* 1986; 30: 361–370.
 431. Denton M, Chertow G, Brady H. “Renal-dose” dopamine for the treatment of acute renal failure: scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int* 1996; 50: 4–14.
 432. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, et al. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 97–104.
 433. Marik P, Iglesias J. Low-dose dopamine does not prevent acute renal failure in patients with septic shock and oliguria. NORASEPT II Study Investigators. *Am J Med* 1999; 107: 387–390.
 434. Vargo D, Brater D, Rudy D, et al. Dopamine does not enhance furosemide-induced natriuresis in patients with congestive heart failure. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1032–1037.
 435. Kramer P. Digitalis pharmacokinetics and therapy with respect to impaired renal function. *Klin Wochenschr* 1977; 55: 1–11.
 436. Storstein L. Studies on digitalis. V. The influence of impaired renal function, hemodialysis, and drug interaction on serum protein binding of digitoxin and digoxin. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 20: 6–14.
 437. Kelly R, O'Hara D, Mitch W, et al. Endogenous digitalis-like factors in hypertension and chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 1986; 30: 723–729.
 438. Wilcox CS. Diuretics. In: Brenner BM, editor. Brenner and Rector's The Kidney, 7th edn. *WB Saunders*, 2004: 2345–2379.
 439. Knauf H, Mutschler E. Diuretic effectiveness of hydrochlorothiazide and furosemide alone and in combination in chronic renal failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: 394–400.
 440. Nakahama H, Orita Y, Yamazaki M, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between furosemide and hydrochlorothiazide in nephrotic patients. *Nephron* 1988; 49: 223–227.
 441. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012; 367: 1287–1296.
 442. Bove T, Calabro M, Landoni G, et al. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 442–445.
 443. Vohra H, Dimitri W. Elective intraaortic balloon counterpulsation in high-risk off-pump coronary artery bypass grafting. *J Card Surg* 2006; 21: 1–5.
 444. Gutfinger D, Ott R, Miller M, et al. Aggressive preoperative use of intraaortic balloon pump in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 610–613.
 445. Witte K, Pipes R, Nanthakumar K, et al. Biventricular pacemaker upgrade in previously paced heart failure patients—improvements in ventricular dyssynchrony. *J Card Fail* 2006; 12: 199–204.
 446. Delnoy P, Ottervanger J, Luttikhuis H, et al. Sustained benefit of cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 298–302.
 447. Fung J, Szeto C, Chan J, et al. Prognostic value of renal function in patients with cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol* 2007; 122: 10–16.
 448. Cannizzaro LA, Piccini JP, Patel UD, et al. Device therapy in heart failure patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 889–896.
 449. Szczech L, Best P, Crowley E, et al. Outcomes of patients with chronic renal insufficiency in the bypass angioplasty revascularization investigation. *Circulation* 2002; 105: 2253–2258.
 450. Cooper W, O'Brien S, Thourani V, et al. Impact of renal dysfunction on outcomes of coronary artery bypass surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database. *Circulation* 2006; 113: 1063–1070.
 451. Hillis G, Croal B, Buchan K, et al. Renal function and outcome from coronary artery bypass grafting: impact on mortality after a 2.3-year follow-up. *Circulation* 2006; 113: 1056–1062.
 452. Conlon P, Stafford-Smith M, White W, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1158–1162.
 453. Anderson R, O'Brien M, MaWhinney S, et al. Mild renal failure is associated with adverse outcome after cardiac valve surgery. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1127–1134.
 454. Mangano C, Diamondstone L, Ramsay J, et al. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 128: 194–203.
 455. Loeff B, Epema A, Smilde T, et al. Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 195–200.
 456. Thakar C, Arrigain S, Worley S, et al. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 162–168.
 457. Sezai A, Shiono M, Hata M, et al. Efficacy of continuous low-dose human atrial natriuretic peptide given from the beginning of cardiopulmonary bypass for thoracic aortic surgery. *Surg Today* 2006; 36: 508–514.
 458. Sezai A, Shiono M, Orime Y, et al. Low-dose continuous infusion of human atrial natriuretic peptide during and after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 732–738.
 459. Mentzer R-J, Oz M, Sladen R, et al. Effects of perioperative nesiritide in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery: the NAPA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 716–726.
 460. Raja S, Dreyfus G. Impact of off-pump coronary artery bypass surgery on postoperative renal dysfunction: current best available evidence. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11: 269–273.
 461. Wijeyesundera D, Beattie W, Djaiani G, et al. Off-pump coronary artery surgery for reducing mortality and morbidity: meta-analysis of randomized and observational studies. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 872–882.
 462. Brown J, Cochran R, Dacey L, et al. Perioperative increases in serum creatinine are predictive of increased 90-day mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2006; 114 (Suppl 1): 1409–1413.
 463. Stallwood M, Grayson A, Mills K, et al. Acute renal failure in coronary artery bypass surgery: independent effect of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 968–972.
 464. Koyama T, Watanabe H, Terada S, et al. Adaptive servo-ventilation improves renal function in patients with heart failure. *Respir Med* 2011; 105: 1946–1953.

465. Wenzel U, Hebert L, Stahl R, et al. My doctor said I should drink a lot! Recommendations for fluid intake in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 344–346.
466. O'Donnell MJ, Yusuf S, Mente A, et al. Urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events. *JAMA* 2011; 306: 2229–2238.
467. Thomas MC, Moran J, Forsblom C, et al. The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 861–866.
468. Ekinici EI, Clarke S, Thomas MC, et al. Dietary salt intake and mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 703–709.
469. Desai A, Swedberg K, McMurray J, et al. Incidence and predictors of hyperkalemia in patients with heart failure: an analysis of the CHARM Program. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1959–1966.
470. Shah SN, Abramowitz M, Hostetter TH, et al. Serum bicarbonate levels and the progression of kidney disease: a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 270–277.
471. Menon V, Tighiouart H, Vaughn NS, et al. Serum bicarbonate and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 907–914.
472. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, et al. Serum bicarbonate and mortality in stage 3 and stage 4 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2395–2402.
473. Disthabanchong S, Treeruttanawanich A. Oral sodium bicarbonate improves thyroid function in predialysis chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2010; 32: 549–556.
474. Phisitkul S, Khanna A, Simoni J, et al. Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. *Kidney Int* 2010; 77: 617–623.
475. 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準（2015年版）. <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000041824.html>
476. Castaneda C, Gordon P, Uhlin K, et al. Resistance training to counteract the catabolism of a low-protein diet in patients with chronic renal insufficiency. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 965–976.
477. Castaneda C, Gordon P, Parker R, et al. Resistance training to reduce the malnutrition-inflammation complex syndrome of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 607–616.
478. Orth SR, Hallan SI. Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients—absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 226–236.
479. Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 2007; 71: 159–166.
480. Brosius FC 3rd, Hostetter TH, Kelepouris E, et al. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney And Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: developed in collaboration with the National Kidney Foundation. *Circulation* 2006; 114: 1083–1087.
481. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–1305.
482. Taal MW, Brenner BM. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: Developing renal risk scores. *Kidney Int* 2006; 70: 1694–1705.
483. Eddy AA, Neilson EG. Chronic kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2964–2966.
484. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 2003; 63: 1121–1129.
485. Kimura G. Chronic kidney disease and the renin-angiotensin system. *Intern Med* 2007; 46: 1295–1298.
486. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 629–636.
487. Solomon SD, Rice MM, A Jablonski K, et al. Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) Investigators. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation* 2006; 114: 26–31.
488. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013. 日腎会誌 2013; 55: 653–656.
489. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: e154–e235.
490. Uzu T, Ishikawa K, Fujii T, et al. Sodium restriction shifts circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1997; 96: 1859–1862.
491. Uzu T, Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from non-dipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1999; 100: 1635–1638.
492. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670–1676.
493. Lambers Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH, et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int* 2012; 82: 330–337.
494. 重松宏. わが国の末梢動脈閉塞症の疫学. 医学のあゆみ 2013; 245: 1129–1134.
495. Ohnishi H, Sawayama Y, Furusyo N, et al. Risk factors for and the prevalence of peripheral arterial disease and its relationship to carotid atherosclerosis: the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 751–758.
496. Maeda Y, Inoguchi T, Tsubouchi H, et al. High prevalence of peripheral arterial disease diagnosed by low ankle-brachial index in Japanese patients with diabetes: the Kyushu Prevention Study for Atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82: 378–382.
497. TASC II Working Group（日本脈管学会訳）. Inter-Society Consensus for the Management of PAD. 下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II. メディカルトリビューン. 2007.
498. 金岡保, 応儀成二, 森透. 腹部大動脈瘤の定量的評価法—拡大比による検討—. 日血管外会誌 1996; 5: 727–730.
499. 岩本廣満, 清原裕, 藤島正敏. 脳動脈瘤と大動脈の疫学—久山町の研究から— 臨と研 1998; 75: 1893–1896.
500. 小樺由樹生, 重松宏. 大動脈瘤の疫学. *Heart View* 2008; 11: 1308–1311.
501. Lindholt JS, Heickendorff L, Antonsen S, et al. Natural history of abdominal aortic aneurysm with and without coexisting chronic obstructive pulmonary disease. *J Vasc Surg* 1998; 28: 226–233.
502. Johnston K, Rutherford R, Tilson M, et al. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. *J Vasc Surg* 1991; 13: 452–458.
503. Salo J, Soislon-Soiminen S, Bondestam S, et al. Familial occurrence of abdominal aortic aneurysm. *Ann Intern Med* 1999; 130: 637–642.
504. 松原純一, 椎谷紀彦, 石田厚, 他. 日本における閉塞性動脈硬化症（ASO）薬物治療の現状調査—11施設の血管外科で実施したアンケート調査の集計より—. 脈管学 2007; 47: 153–162.
505. Janka H, Standl E, Mehnert H. Peripheral vascular disease in diabetes mellitus and its relation to cardiovascular risk factors: screening with Doppler ultrasonic technique. *Diabetes Care* 1980; 3: 207.
506. Young M, Adams J, Anderson G, et al. Medial arterial calcification in the feet of diabetic patients and matched nondiabetic control subjects. *Diabetologia* 1993; 36: 615–621.
507. McDermott M, Feinglass J, Slavensky R, et al. The ankle-brachial index as a predictor of survival in patients with peripheral vascular disease. *J Gen Intern Med* 1994; 9: 45–49.
508. 対馬信子, 松尾汎, 中島伸之. 閉塞性動脈硬化症（ASO）患者の動向と長期予後について. 循環器病研の進歩 1991; 7: 26–36.
509. Wilmink A, Quick C. Epidemiology and a potential for prevention of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 1998; 85: 155–162.
510. Lederle F, Johnson G, Wilson S, et al. Yield of repeated screening for abdominal aortic aneurysm after a 4-year interval. Aneurysm detection and management veterans affairs cooperative study investigators. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1117–1121.
511. Ishikawa S, Takahashi T, Sato Y, et al. Screening cost for abdominal aortic aneurysms: Japan-based estimates. *Surg Today* 2004; 34: 828–831.
512. 竹吉泉, 堤裕史, 川手進, 他. 車載 CT と遠隔画像診断を用いた日本初の腹部総合検診の試み. 日遠隔医療会誌 2006; 2: 16–19.
513. Lindholt J, Heickendorff L, Vammen S, et al. Five-year results of elastin and collagen markers as predictive tools in the management of small abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21: 235–240.

514. Thompson R, Geraghty P, Lee J. Abdominal aortic aneurysms: basic mechanisms and clinical implications. *Curr Probl Surg* 2002; 39: 110–230.
515. Brewster D, Cronenwett J, Hallett JJ, et al. Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysm. Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg* 2003; 37: 1106–1117.
516. 渡辺徹雄, 佐藤成, 橋爪英二, 他. 5cm 未満の腹部大動脈瘤を経過観察することは妥当か? . 日血外会誌 2006; 15: 3–9.
517. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999; 341: 586–592.
518. Fowkes F, Lee A, Murray G; ABI collaboration. Ankle-brachial index as an independent indicator of mortality in fifteen international population cohort studies. *Circulation* 2005; 112: 3704.
519. Diem C, Allenberg JR, Pittrow D, et al. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation* 2009; 120: 2053–2061.
520. Hirsch A, Criqui M, Treat-Jacobson D, et al. Periohler arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286: 1317–1324.
521. 2011 Writing Group Members; 2005 Writing Committee Members; ACCF/AHA Task Force Members. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of patients with peripheral artery disease (Updating the 2005 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2011; 124: 2020–2045.
522. Selvin E, Erlinfiger T. Prevalence of and risk factors for perohler arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Circulation* 2004; 110: 738–743.
523. Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, et al. Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease: National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004. *Circulation* 2011; 124: 17–23.
524. Castronuovo J, Adera H, Smiell J, et al. Skin perfusion pressure measurement is valuable in the diagnosis of critical ischemia. *J Vasc Surg* 1997; 26: 629–637.
525. De-Vries M, Nijenhuis R, Hoogveen R, et al. Contrast-enhanced peripheral MR angiography using SENSE in multiple stations: feasibility study. *J Magn Reson Imaging* 2005; 21: 37–45.
526. Jakobs T, Wintersperger B, Becker C. MDCT-imaging of peripheral arterial disease. *Semin Ultrasound CT MR* 2004; 25: 145–155.
527. Rutherford R, Flanagan D, Gupta S, et al. Suggested standards for reports dealing with lower extremity ischemia. *J Vasc Surg* 1986; 4: 80–94.
528. Norgen L, Hiatt W, Dormandy J, et al. Inter-society consensus for the management of PAD (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; 45: S1–S67.
529. Ohta T, Sugimoto I, Takeuchi N, et al. indications for and limitations of exercise training in patients with intermittent claudication. *Vasa* 2002; 31: 23–27.
530. 池田俊也, 小林美亜, 重松宏, 他. 日本語版 WIQ (歩行障害質問票) の開発. *J Jpn Coll Angiol* 2005; 45: 233–240.
531. Eagle K, Brundage B, Caitman B, et al. Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practical guidelines. *Circulation* 1996; 93: 1278–1317.
532. McFall E, Ward H, Moritz T, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2795–2804.
533. Marston WA, Ahlquist R, Johnson G Jr, et al. Misdiagnosis of ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1992; 16: 17–22.
534. Jaakkola P, Hippelainen M, Farin P, et al. Interobserver variability in measuring the dimensions of the abdominal aorta: comparison of ultrasound and computed tomography. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 12: 230–237.
535. Shuman W, Hastrup W, Kohler T, et al. Suspected leaking abdominal aortic aneurysm: use of sonography in the emergency room. *Radiology* 1988; 168: 117–119.
536. Pavone P, Di-Cesare E, Penzi P, et al. Abdominal aortic aneurysm evaluation: comparison of US, CT, MRI, and angiography. *Magn Reson Imaging* 1990; 8: 199–204.
537. Lederle F, Johnson G, Wilson S, et al. The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1425–1430.
538. Airhart N, Curci JA. Arterial aneurysms. In: Cronenwett JL, Johnston KW, editors. Rutherford's vascular surgery, 8th edn. Elsevier Saunders, 2014: 113–129.
539. Aggarwal S, Qamar A, Sharma V, et al. Abdominal aortic aneurysm: A comprehensive review. *Exp Clin Cardiol* 2011; 16: 11–15.
540. Lederle F, Wilson S, Johnson G, et al. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2002; 346: 1437–1444.
541. United Kingdom Small Aneurysm Trial Participants. Long-term outcomes of immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2002; 346: 1445–1452.
542. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2010 年度合同研究班報告) 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン (2011 年改訂版) http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_takamoto_h.pdf
543. Greenhalgh RM, Brown LC, Kwong GP, et al. EVAR Trial Participants. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 843–848.
544. The United Kingdom EVAR Trial Investigators, Greenhalgh RM, Brown LC, et al. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2010; 362: 1863–1871.
545. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, et al; OVER Veterans Affairs Cooperative Study Group. Long-term comparison of endovascular and open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2012; 367: 1988–1997.
546. De Rango F, Verzini G, Pariani E, et al. Quality of life in patients with small abdominal aortic aneurysm: the effect of early endovascular repair versus surveillance in the CAESAR trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 41: 324–331.
547. Ouriel K. The PIVOTAL study: a randomized comparison of endovascular repair versus surveillance in patients with smaller abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2009; 49: 266–269.
548. Morimoto K, Taniguchi I, Miyasaka S, et al. Usefulness of one-stage coronary artery bypass grafting on the beating heart and abdominal aortic aneurysm repair. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 10: 29–33.
549. Mansuroglu D, Omeroglu S, Erentug V, et al. Combined off-pump coronary artery bypass surgery and abdominal aorta aneurysm repair. *J Card Surg* 2004; 19: 267–269.
550. Haimovici H. Muscular, renal, and metabolic complications of arterial occlusions: myoneuropathic-metabolic syndrome. *Surgery* 1979; 85: 461–468.
551. Rutherford R, Baker J, Ernst C, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 1997; 26: 517–538.
552. Applebaum R, Kronzon I. Evaluation and management of cholesterol embolization and the blue toe syndrome. *Curr Opin Cardiol* 1996; 11: 533–542.
553. Caldwell B, Marrochello V. Microembolization from atheroembolic disease or aneurysm. A case study. *J Am Podiatr Med Assoc* 1996; 86: 249–252.
554. Wingo J, Nix M, Greenfield L, et al. The blue toe syndrome: hemodynamics and therapeutic correlates of outcome. *J Vasc Surg* 1986; 3: 475–480.
555. Blackshear J, Oldenburg W, Cohen M. Making the diagnosis when the patient has “blue toes”. *Geriatrics* 1994; 49: 37–39.
556. Carroccio A, Olin JW, Ellozy SH, et al. The role of aortic stent grafting in the treatment of atheromatous embolization syndrome: results after a mean of 15 months follow-up. *J Vasc Surg* 2004; 40: 424–429.
557. Dougherty MJ, Calligaro KD. Endovascular treatment of embolization of aortic plaque with covered stents. *J Vasc Surg* 2002; 36: 727–731.
558. Elinav E, Chajek-Shaul TA, Stern M. Improvement in cholesterol emboli syndrome after iloprost therapy. *Br Med J* 2002; 324: 268–269.
559. Hasegawa M, Sugiyama S. Apheresis in the treatment of cholesterol embolic disease. *Ther Apher Dial* 2003; 7: 435–438.
560. Tamura K, Umemura M, Yano H, et al. Acute renal failure due to cholesterol crystal embolism treated with LDL apheresis followed by corticosteroid and candesartan. *Clin Exp Nephrol* 2003; 7: 67–71.
561. Hyman BT, Landas SK, Ashman RF, et al. Warfarin-related purple toes syndrome and cholesterol microembolization. *Am J Med* 1987; 82: 1233–1237.
562. Nevelsteen A, Kuttan M, Lacroix H, et al. Oral anticoagulant therapy: a precipitating factor in the pathogenesis of cholesterol embolization? *Acta Chir Belg* 1992; 92: 33–36.
563. Matsushita M, Nishikimi N, Sakurai T, et al. Decrease in prevalence of Berger's disease in Japan. *Surgery* 1998; 124: 498–502.

564. 阪口周吉, 三島好雄. 血管造影所見報告 I: Buerger 病について. 1976 年度厚生省特定疾患系統の血管病変に関する調査研究班分科会報告書 1977: 1-38.
565. 大城孟, 劉懋忠, 高橋顕, 他. 膠原病性末梢循環障害患者の血管造影所見. 脈管学 1979; 19: 87-92.
566. Shionoya S. Buerger's disease: diagnosis and management. *Cardio-vasc Surg* 1993; 1: 207-214.
567. Ohta T, Shionoya S. Fate of the ischemic limbs in Buerger's disease. *Br J Surg* 1988; 75: 259-262.
568. Ohta T, Ishibashi H, Hosaka M, et al. Clinical and social consequences of Buerger disease. *J Vasc Surg* 2004; 39: 176-180.
569. Sasajima T, Kubo Y, Inaba M, et al. Role of infrainguinal bypass in Buerger's disease: an eighteen-year experience. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13: 186-192.
570. Shionoya S. Buerger's disease (Thromboangiitis obliterans). In: Rutherford RB, editor. *Vascular surgery*, 4th edn. WB Saunders, 1995: 235-245.
571. Oral iloprost in the treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. The European TAO Study Group. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 15: 300-307.
572. Finci L, Meier B, Steffenino G, et al. Non selective preoperative digital subtraction angiography of internal mammary arteries. *Catheter Cardiovasc Diagn* 1990; 19: 13-16.
573. Chen C, Lin T, Chen B, et al. Preoperative semi-selective left internal mammary artery angiography: easy, safe, necessary and worthy. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2004; 45: 107-110.
574. Rigatelli G, Rigatelli G. Vascular profile of patients with multivessel coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2006; 106: 35-40.
575. English J, Carell E, Guidera S, et al. Angiographic prevalence and clinical predictors of left subclavian stenosis in patients undergoing diagnostic cardiac catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 54: 8-11.
576. Hansen K, Wilson D, Craven T, et al. Mesenteric artery disease in the elderly. *J Vasc Surg* 2004; 40: 45-52.
577. Valentine R, Martin J, Myers S, et al. Asymptomatic celiac and superior mesenteric artery stenoses are more prevalent among patients with unsuspected renal artery stenoses. *J Vasc Surg* 1991; 14: 195-199.
578. 高場利博監修. 腹部大動脈分枝の外科. 医歯薬出版, 1995.
579. Biehl M, Oldenburg W, Paz-Fumagalli R, et al. Surgical and interventional visceral revascularization for the treatment of chronic mesenteric ischemia--when to prefer which. *World J Surg* 2007; 31: 562-568.
580. Silva J, White C, Collins T, et al. Endovascular therapy for chronic mesenteric ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 944-950.
581. Atkins M, Kwolek C, LaMuraglia G, et al. Surgical revascularization versus endovascular therapy for chronic mesenteric ischemia: A comparative experience. *J Vasc Surg* 2007; 45: 1162-1171.
582. Safian R, Textor S. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 431-442.
583. Ram C, Clagett G, Radford L. Renovascular hypertension. *Semin Nephrol* 1995; 15: 152-174.
584. Omura M, Saita J, Yamaguchi K, et al. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004; 27: 193-202.
585. Yamashita T, Ito F, Iwakiri N, et al. Prevalence and predictors of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization. *Hypertens Res* 2002; 25: 553-557.
586. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127: 1425-1443.
587. Rabi DM, Daskalopoulou SS, Padwal RS, et al. The 2011 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, and therapy. *Can J Cardiol* 2011; 27: 415-433.
588. Caps M, Perissinotto C, Zierler R, et al. Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery. *Circulation* 1998; 98: 2872-2872.
589. Crowley J, Santos R, Peter R, et al. Progression of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization. *Am Heart J* 1998; 138: 913-918.
590. Conlon P, Athirakul K, Kovalik E, et al. Survival in renal vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 252-256.
591. Sandgren T, Sonesson B, Ahlgren AR, et al. Factors predicting the diameter of the popliteal artery in healthy humans. *J Vasc Surg* 1998; 28: 284-289.
592. Sandgren T, Sonesson B, Ahlgren R, et al. The diameter of the common femoral artery in healthy human: influence of sex, age, and body size. *J Vasc Surg* 1999; 29: 503-510.
593. Lawrence P, Lorenzo-Rivero S, Lyon L. The incidence of iliac, femoral, and popliteal aneurysms in hospitalized patients. *J Vasc Surg* 1995; 22: 409-415.
594. Graham L, Zelenock G, Whitehouse WJ, et al. Clinical significance of arteriosclerotic femoral artery aneurysms. *Arch Surg* 1980; 115: 502-507.
595. Levi N, Schroeder T. True and anastomotic femoral aneurysms: is the risk of rupture and thrombosis related to the size of the aneurysms? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18: 111-113.
596. Sapienza P, Mingoli A, Feldhaus R, et al. Femoral artery aneurysms: long-term follow-up and results of surgical treatment. *Cardiovasc Surg* 1996; 4: 181-184.
597. Dawson I, Sie R, van-Bockel J. Atherosclerotic popliteal aneurysm. *Br J Surg* 1997; 84: 293-299.
598. Trinidad-Hernandez M, Ricotta JJ 2nd, Gloviczki P, et al. Results of elective and emergency endovascular repairs of popliteal artery aneurysms. *J Vasc Surg* 2013; 57: 1299-1305.
599. Takayasu M. Case with unusual changes in the central vessels in the retina. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 1908; 12: 554.
600. 寺尾知可史, 吉藤元, 三森経世, 他. 高安動脈炎疾患感受性 HLA アレルおよびアミノ酸. 日臨免疫会誌 2014; 37: 166-170.
601. 小林靖, 沼野藤夫, 高安動脈炎, 血管炎 (長沢俊彦監修, 橋本博史編). 朝倉書店, 2001: 192-198.
602. Miyata T, Sato O, Koyama H, et al. Long-term survival after surgical treatment of patients with Takayasu's arteritis. *Circulation* 2003; 108: 1474-1480.
603. Miyata T, Sato O, Deguchi J, et al. Anastomotic aneurysms after surgical treatment of Takayasu's arteritis: a 40-year experience. *J Vasc Surg* 1998; 27: 438-445.
604. Uyama M, Asayama K. Retinal vascular changes in Takayasu's disease (pulseless disease), occurrence and evolution of the lesions. *Doc Ophthalmol Proc Series* 1976; 9: 549-554.
605. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2009; 301: 1909-1919.
606. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337: a1840.
607. Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, et al. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. *Circulation* 1998; 98: 678-686.
608. Cacoub PP, Abola MT, Baumgartner I, et al. REACH Registry Investigators. Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) Registry. *Atherosclerosis* 2009; 204: e86-e92.
609. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial I, Anand S, Yusuf S, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 217-227.
610. Winkel TA, Hoeks SE, Schouten O, et al. Prognosis of atrial fibrillation in patients with symptomatic peripheral arterial disease: data from the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 40: 9-16.
611. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Statin therapy improves cardiovascular outcome of patients with peripheral artery disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 742-748.
612. Saw J, Bhatt DL, Moliterno DJ, et al. The influence of peripheral arterial disease on outcomes: a pooled analysis of mortality in eight large randomized percutaneous coronary intervention trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1567-1572.
613. O'Rourke DJ, Quinton HB, Piper W, et al. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Survival in patients with peripheral vascular disease after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 466-470.
614. Karthik S, Musleh G, Grayson AD, et al. Coronary surgery in patients with peripheral vascular disease: effect of avoiding cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1245-1249.
615. Akasaki Y, Miyata M, Eto H, et al. Repeated thermal therapy up-regulates endothelial nitric oxide synthase and augments angiogenesis

- in a mouse model of hindlimb ischemia. *Circ J* 2006; 70: 463–470.
616. Tei C, Shinsato T, Miyata M, et al. Woon therapy improves peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2169–2171.
617. Kannel W, Shurtleff D. The Framingham study. Cigarettes and the development of intermittent claudication. *Geriatrics* 1973; 28: 61–68.
618. Fowkes F, Houseley E, Cawood E, et al. Edinburgh artery study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 384–392.
619. Blanchard J, Armenian H, Friesen P. Risk factors for abdominal aortic aneurysm: results of a case-control study. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 575–583.
620. Willigendale E, Teijink J, Bartelink M, et al. Smoking and the patency of lower extremity bypass grafts: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 2005; 42: 67–74.
621. Ueshima H, Choudhury S, Okayama A, et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke death in Japan: NIPPON DATA80. *Stroke* 2004; 35: 1836–1841.
622. 日本動脈硬化学会, 動脈硬化診療・疫学委員会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年版. 協和企画, 2007: 1–98.
623. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2009 年度合同研究班報告). 禁煙ガイドライン (2010 年改訂版). <http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010murohara.h.pdf>
624. Myers JN, White JJ, Narasimhan B, et al. Effects of exercise training in patients with abdominal aortic aneurysm: preliminary results from a randomized trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2010; 30: 374–383.
625. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2011 年度合同研究班報告). 心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン (2012 年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nohara_h.pdf