

## 心・腎保護のための降圧療法：CKD

河野恵美子\* 成田一衛\*

## SUMMARY

高血圧は慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) の原因であると同時に進行因子である。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とされる。CKD における降圧療法の意義は、高血圧による末期腎不全への進展を防止ないし遅延させることと、心血管病の発症を抑制することである。CKD における降圧療法の3原則は①降圧目標の達成、②レニン・アンジオテンシン (RA) 系の抑制、③尿アルブミン、尿蛋白の減少・正常化である。そのため、CKD の原疾患を診断し、降圧療法として、生活習慣の改善とともに、RA 系抑制薬を中心とした薬物療法をおこない、十分な降圧を得ることが心・腎保護につながる。

## KEY WORDS

慢性腎臓病 (CKD)、レニン・アンジオテンシン系、心血管疾患 (CVD)、蛋白尿

## はじめに

高血圧は慢性腎臓病 (chronic kidney disease : 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とされる。したがって、CKD における降圧療法の意義は CKD の進行を抑制し、末期腎不全への進展を防止ないし遅延させることである<sup>1)</sup>。また、CKD は心血管疾患 (cardiovascular disease : CVD) の重要な危険因子であることがさまざまな大規模臨床試験で明らかとなり、CKD の進行を抑制することは CVD の発症および進展を抑制することになる。高血圧は CVD の危険因子でもあることから、適切な降圧療法は心・腎連関の悪循環を断ち切るものと考えられる<sup>1)</sup>。わが国の「高血圧治療ガイドライン 2009 (JSH2009)」では、CKD 患者における降圧療法の3原則として、①降圧目標の達成、②レニン・アンジオテンシン (renin-angiotensin : RA) 系の抑制、③尿アルブミ

ン、尿蛋白の減少・正常化をあげている。

そこで本編では、JSH2009 発表以降に報告されたエビデンスを加えつつ、CKD 患者における心・腎保護を中心とした降圧療法 (図 1) について概説する。

## 1. 心・腎保護効果の指標

CKD の定義は「①糸球体濾過量 (glomerular filtration rate : GFR) が 60 ml/分/1.73 m<sup>2</sup>未満、②腎臓の障害を示唆する所見 (微量アルブミン尿などを含む蛋白尿や血尿などの検尿異常、片腎や多発嚢胞腎など画像により診断される異常、腎病理所見) のうち、①もしくは②が慢性的 (3ヵ月以上) に持続するもの」とされている<sup>2)</sup>。2010年 “Lancet” 誌に発表された一般住民を対象としたメタ解析において、ベースラインの GFR と蛋白尿 (アルブミン尿定量、尿蛋白定性) がそれぞれ独立した全死亡および心血管病による死亡の危険因子となることが報

\*新潟大学医歯学系 腎臓原病内科学分野 (第二内科)

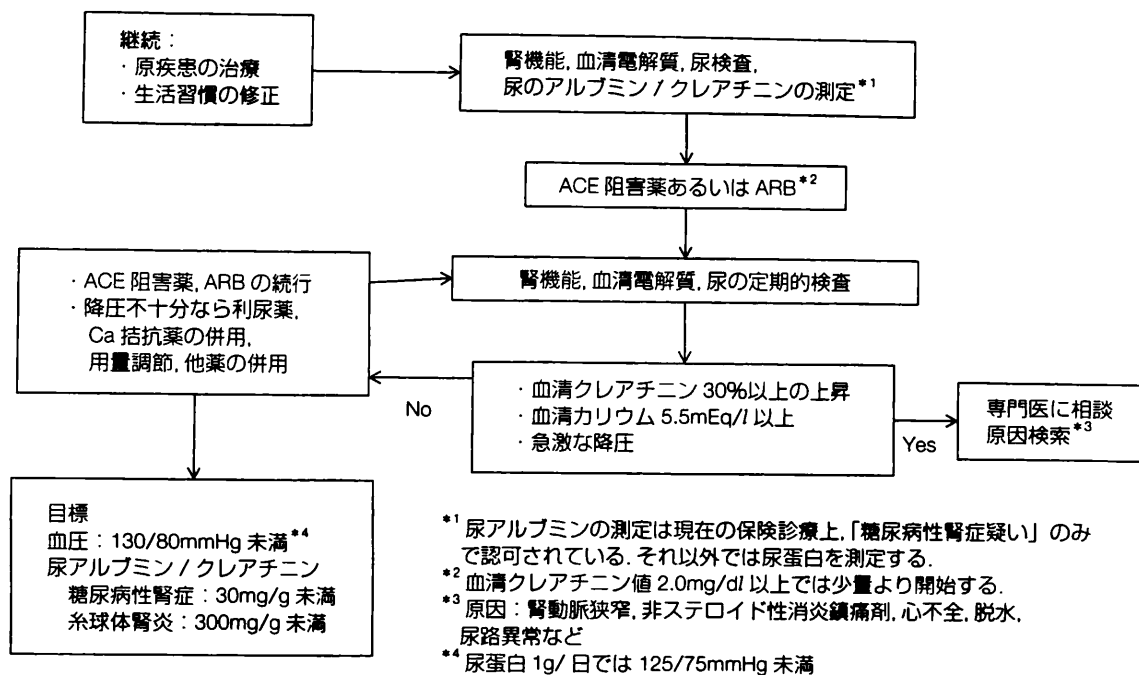


図 1. 慢性腎臓病 (CKD) を合併する高血圧の治療計画 (日本高血圧学会高血圧診療ガイドライン作成委員会, 2009<sup>6)</sup>より引用)

告された<sup>3)</sup>。また CKD の高リスク (高血圧, 糖尿病, CVD の既往がある) 症例についてのメタ解析でも同様の報告がなされた<sup>4)</sup>。よって, GFR の低下と蛋白尿 (アルブミン尿) の存在は CVD のリスクであるといえる。降圧療法による臓器保護効果の指標としては, 尿蛋白の減少が推奨される。その理由として, 糖尿病性腎症を対象とした RENAAL 研究 (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) で, RA 系抑制薬であるロサルタンが末期腎不全への進行を有意に抑制し, ロサルタン投与開始後 6 ヶ月までに尿蛋白が 30% 以上減少した患者では, その後 48 ヶ月間にわたる腎不全の発症と CVD および心不全の発症が有意に抑制された<sup>5)</sup>ことにある。一方, GFR については, 降圧薬の使用により一時的に GFR の低下がみられることがある。これは輸入細動脈の自動能破綻や肥満などによる糸球体内圧上昇が基礎にある場合, 降圧薬投与で輸出細動脈が拡張し, 糸球体内圧が低下することによる。しかし, 時に腎動脈狭窄や水腎症などの合併を機序とする場合もあることから, ガイドラインでは治療開始 4 ヶ月以内の時点で, ベースの血清クレアチニン (Cr) 値とくらべ 30% 未満の上昇を許容範囲とし, それ以上の血清

Cr 上昇がある場合は降圧薬を減量もしくは中止し, 腎臓専門医への紹介が勧められる<sup>1)</sup>。以上より, 尿蛋白の減少と許容範囲内での GFR の変化を指標に降圧薬の調整をおこなうことによる CVD 抑制効果が期待される。

## 2. CKD における降圧目標値

腎機能は 30 歳代から加齢とともに低下するが, わが国の健診受診者のデータから推測される加齢による GFR の低下は 0.3 ml/分/年程度ときわめて小さいと報告されている<sup>6)</sup>。しかし, 高血圧を合併する場合, GFR の低下は 4~8 ml/分/年にもなりうる<sup>7)</sup>。そして末期腎不全の発症は至適血圧で最も少なく, 血圧が上昇するにつれて高率となる<sup>8)</sup>。JSH2009 において, CKD における至適血圧, つまり降圧目標値は, 尿蛋白量 < 1g/日の場合は 130/80 mmHg 未満, 尿蛋白 ≥ 1g/日では 125/75 mmHg 未満が推奨されている。この根拠は無作為化比較試験のメタ解析において, 収縮期血圧 130 mmHg 未満で末期腎不全の発症や血清 Cr の 2 倍化が抑制されていたためである<sup>9)</sup>。そして, 尿蛋白量 ≥ 1g/日の場合でより厳格な降圧目標が示された根拠として, MDRD 研究

(Modification of Diet in Renal Disease) の長期予後報告において、目標血圧 140/90 mmHg 未満に比較して 125/75 mmHg 未満への降圧治療により、腎不全発症および全死亡のリスクが軽減していた<sup>10)</sup>ことがあげられる。以上のように降圧目標を設定し、その達成に向けた適切な治療が望まれる。

### 3. CKD と生活習慣の改善

降圧療法として、まず介入すべきことは生活習慣の改善である。最近では肥満、脂質異常症、糖尿病を合併した CKD に遭遇することが多い。これらは高血圧を助長する他、それぞれが動脈硬化を進展させ、腎機能障害、心血管疾患の発症につながる。肥満は糸球体過剰濾過をきたすが、体重の適切なコントロールによって改善の余地があり、血圧の正常化につながることから、適正体重の維持を積極的に勧めるべきである。CKD 合併高血圧症における食事療法としては塩分制限 (1 日 6 g 未満) と蛋白制限が重要である。塩分制限は薬物療法の降圧効果や尿蛋白減少効果を増強させることが知られている。一方、蛋白制限については、CKD ステージ 3 以上 (GFR 60 ml/分/1.73 m<sup>2</sup>未満) の場合、0.6~0.8 g/kg 標準体重/日の蛋白制限による腎機能低下の抑制効果が示されているが、実施にあたりエネルギー不足に十分注意する必要がある<sup>2)</sup>。

### 4. CKD の原疾患治療と降圧療法

CKD の原疾患として、慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症、腎硬化症、多発性嚢胞腎、間質性腎炎などがあげられる。蛋白尿が目立つ CKD は慢性糸球体腎炎と糖尿病性腎症であり、慢性糸球体腎炎の確定診断は腎生検が必要であり、とくに禁忌がないかぎり専門医に依頼し実施されることが望ましい。たとえば血尿と蛋白尿を伴う IgA 腎症では扁桃摘出術とステロイドパルス併用療法による蛋白尿の軽減・消失が報告されている<sup>11)</sup>。また、糖尿病のある患者に生じる血尿や糖尿病性網膜症に先行する蛋白尿は他の腎疾患の発症を疑う必要がある。原疾患が判明した場合、その病期に応じて十分な治療をおこない、それ

に合併する高血圧や残存する蛋白尿に対し、RA 系抑制薬を第一選択薬とした降圧治療をおこなう。腎生検の適応の目安として、①蛋白尿と血尿の混在、②尿蛋白定性 (2+) 以上の持続、③尿潜血陽性で、沈渣所見で変形赤血球が多く存在する場合や病的円柱を認める場合があげられる。それらに加え、GFR の急激な低下 (50 ml/分/1.73 m<sup>2</sup>未満) がみられた場合、腎生検も含めた精査目的に腎臓専門医への紹介を考慮すべきである<sup>1)</sup>。このような対応が腎保護につながると考える。

### 5. RA 系抑制薬と CVD

心臓には組織 RA 系が存在し、負荷によって RA 系の構成要素の発現亢進がみられ、心肥大形成には心臓における組織 RA 系の活性化が重要である。よって、RA 系抑制薬の投与は心肥大退縮効果をもたらす。その効果は持続的な降圧にも依存する。2005 年に発表された報告では、25 の大規模臨床試験を対象にメタ解析をおこない、RA 系抑制薬の使用により、すべての腎症の患者で偽薬にくらべて CVD、心筋梗塞、心不全の発症が抑制され、非糖尿病性腎症患者では偽薬にくらべて CVD の発症が抑制されたことを報告している<sup>12)</sup>。さらに、この報告では RA 系抑制薬以外の降圧薬にくらべた場合、糖尿病性腎症では心不全の発症が抑制され、非糖尿病性腎症では CVD の発症が抑制され、尿蛋白を伴う CKD では心不全と CVD の発症が抑制されていた<sup>12)</sup>。このことから、RA 系抑制薬は CKD における CVD 発症の抑制に対し、有用な薬剤であるといえる。

### 6. 蛋白尿の抑制と RA 系抑制薬

CKD においても RA 系は腎機能障害の進行に深く関わっている。とくにアンジオテンシン II は糸球体輸出細動脈を収縮させ糸球体内圧を上昇させるとともに、腎臓の炎症、線維化を促進させる。そして糸球体内圧の上昇は糸球体からのアルブミン漏出をもたらす。したがって、アンジオテンシン II の作用を抑制する ACE 阻害薬、ARB といった RA 系抑制薬の投与による糸球体輸出細動脈の拡張が糸球体内圧を下げ、腎保護効果をもたらす。

実際、多くの大規模臨床試験で蛋白尿減少の効果が証明され、CKD 合併高血圧患者の第一選択薬となっている。また、RA 系抑制薬で十分な降圧が得られない場合、後述する Ca 拮抗薬や利尿薬の併用療法がガイドラインで推奨されているが、アルドステロン拮抗薬や直接的レニン阻害薬の使用も検討される。これらを併用する場合は、CKD 患者において高カリウム血症などの副作用に注意が必要であるが、両剤とも RA 系抑制薬との併用による尿アルブミン減少の報告<sup>13)14)</sup>があることから、今後真のエンドポイントを評価した臨床試験の結果が待たれる。

## 7. RA系抑制薬との併用薬剤と心・腎保護

前述の通り、CKD 合併高血圧症において、RA 系抑制薬単独で十分な降圧を得られないことにしばしば遭遇する。そこで併用療法が必要となるが、JSH2009 では、利尿薬もしくは Ca 拮抗薬の併用を推奨している<sup>6)</sup>。その使い分けは、食塩感受性が高い場合は利尿薬、CVD のリスクが高いと思われる場合は Ca 拮抗薬とされている。大規模臨床試験の結果として、CVD、腎疾患、標的臓器障害を有する高リスク高血圧患者を対象とした ACCOMPLISH 試験 (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) では、ACE 阻害薬 (ベナゼプリル) とサイアザイド系利尿薬 (ヒドロクロロチアジド) の併用と、ベナゼプリルと Ca 拮抗薬 (アムロジピン) の併用を CVD 複合エンドポイントの発症で比較している。その結果、平均 36 ヶ月の追跡で、ACE 阻害薬と利尿薬併用群 (9.6%) に比べ ACE 阻害薬と Ca 拮抗薬併用群 (11.8%) が CVD 複合エンドポイントの発症を有意に抑制した<sup>15)</sup>。また、腎イベント (血清 Cr の 2 倍化、透析導入、GFR 15 ml/分/1.73 m<sup>2</sup>未満) も ACE 阻害薬と Ca 拮抗薬併用群で有意に減少した<sup>16)</sup>。しかし、この試験の対象患者は顕性蛋白尿のある患者が 5.1%、GFR が低下し

た患者は 9.5% であることから、CKD 患者にそのまま応用することはできないと考える。よって、CKD に合併する高血圧症への第二選択薬については、大規模臨床試験からまだ正式な決着に至っていないといわざるを得ず、前述したアルドステロン拮抗薬や直接的レニン阻害薬も含め、今後も検討が必要である。

## おわりに

CKD における降圧療法はつねに心・腎保護を考慮しおこなわれるべきである。より効果的な降圧治療の実施には生活習慣の改善と薬物療法が重要であり、これらの実施により心・腎保護が達成されることが望まれる。



## 文 献

- 1) 日本腎臓学会・日本高血圧学会：CKD 診療ガイド高血圧編，日本腎臓学会・日本高血圧学会編，東京，2008
- 2) 日本腎臓学会：エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009，日本腎臓学会編，東京，2009
- 3) Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium：Lancet 375：2073，2009
- 4) van der Velde M *et al*：Kidney Int 79：1341，2011
- 5) de Zeeuw D *et al*：Circulation 110：921，2004
- 6) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧診療ガイドライン 2009，日本高血圧学会，東京，2009
- 7) Bakris GL *et al*：Am J Kidney Dis 36：646，2000
- 8) Tozawa M *et al*：Hypertension 41：1341，2003
- 9) Jafar TH *et al*：Ann Intern Med 139：244，2003
- 10) Peterson JC *et al*：Ann Intern Med 123：754，1995
- 11) Hotta O *et al*：Am J Kidney Dis 38：736，2001
- 12) Balamuthusamy S *et al*：Am Heart J 155：791，2008
- 13) Mehdi UF *et al*：J Am Soc Nephrol 20：2641，2009
- 14) Parving HH *et al*：N Engl J Med 358：2433，2008
- 15) Jamerson K *et al*：N Engl J Med 359：2417，2008
- 16) Bakris GL *et al*：Lancet 375：1173，2010