

総 説

腎性高血圧の病態・治療・予後

東北大学名誉教授
仙台社会保険病院名誉院長
阿部 圭志

緒 言

腎はその排泄機能により生体の体液恒常性を維持し、同時に生体の代表的昇圧物質であるレニンや降圧物質であるキニン・プロスタグランジンの産生分泌や、腎糸球体血行動態を介して血圧調節を行っている^{1,2)}。腎疾患ではこれらの血圧調節機序に異常が起これば高血圧が発症する。このような高血圧を腎性高血圧と呼ぶ。慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症、腎血管性高血圧などが代表的疾患であるが、本態性高血圧でも腎の血圧調節機序の異常が成因や病態に関与していると考えられている。このように、腎は生体の血圧調節臓器であり、その障害により高血圧が発症するが、一方では高血圧は腎機能障害を進行させ、その結果高血圧が高度になり、さらに腎機能障害が進行し腎不全に至る。現在、わが国では毎年3万人以上の末期腎不全患者が新規に透析治療に導入されており、糖尿病性腎症と慢性糸球体腎炎が約70%を占めており、本態性高血圧による腎障害(腎硬化症)が透析導入第3位に位置している。一方、約17,000人が維持透析患者のなかから死亡している。末期腎不全で新規に透析導入される患者が年々増加していることは、これまでの治療法では腎疾患の進行を防止できないことを示している。腎不全の進行を阻止するため腎性高血圧をどのように治療・予防していくべきか降圧薬療法を中心に私見を述べる。

I. わが国における透析患者

腎性高血圧症患者では高血圧が腎障害を悪化させ、蛋白尿が増加し、レニン分泌が亢進して腎機能障害がさらに進行し腎不全になる。

図1はわが国における慢性透析患者数の推移を示したものである^{3,4)}。1970年代になり可能になった透析治療を受ける維持透析患者数が増加の一途をたどり、1990年には10万人、2000年には21万人と増え続けている。表は1990年と2001年に新規に透析導入された患者を基礎疾患別に示したものである。11年間で1万6千人から3万2千人と2倍に増加し、平均年齢は58歳から64歳と、6歳透析導入するまでの期間が延びている。基礎疾患では、1998年以来それまで第1位であった慢性糸球体腎炎を抜いて糖尿病性腎症が新規透析導入患者のなかで1位を占め、その後も増加し第1位を維持している。一方、第2位の慢性糸球体腎炎はこの数年の間毎年約1万500人と頭打ち状態になっている。糖尿病性腎症は11年間に2.8倍に増加しているのに対して慢性糸球体腎炎患者は1.43倍と進行が緩やかになっている。一方、腎硬化症による新規透析患者は11年間で2.7倍に増加しているが、高齢化が進んでいるため、腎硬化症に対する高齢の影響も考えられる。

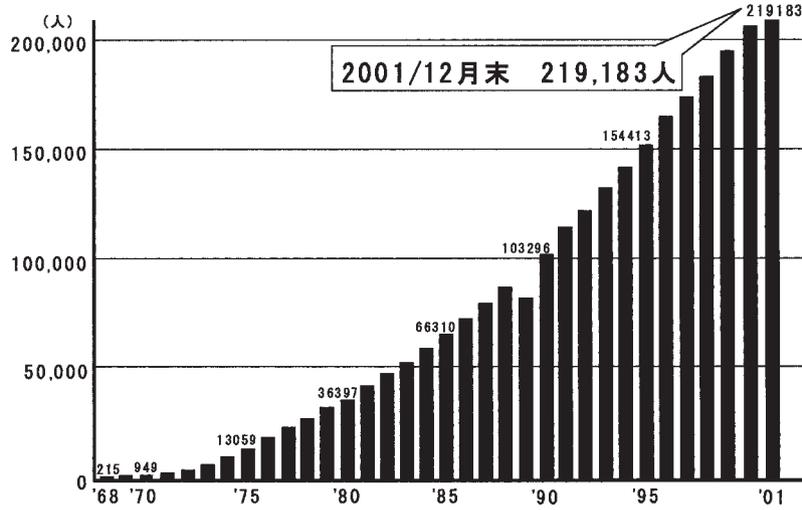


図1 わが国の慢性透析患者数の推移(文献3より引用)

表 1990年と2001年の新規透析導入患者の内訳

	人 数			平均年齢		
	1990年	2001年	対90年比	1990年	2001年	増加齢
糖尿病性腎症	4,326	12,176	2.81	60.2	64.0	3.8
慢性糸球体腎炎	7,261	10,354	1.43	55.9	63.2	7.3
腎硬化症	900	2,426	2.70	69.6	72.2	2.6
嚢胞腎	483	729	1.51	55.7	59.7	4.0
慢性腎盂腎炎	243	348	1.43	57.1	62.6	5.5
SLE	188	316	1.68	47.1	55.4	8.3
急速進行性腎炎	111	328	2.95	57.9	66.4	8.5
その他, 不明	3,031	5,310	1.75			
総 計	16,543	31,987	1.93	58.1	64.2	6.1

(文献3, 4より引用)

II. 腎性高血圧の病態と治療

腎が担っている血圧調節機序の主なものは、圧・利尿曲線、糸球体血行動態、血圧調節ホルモンの分泌などである^{1,2)}。本稿では東北大学第2内科の臨床成績を紹介しながら慢性糸球体腎炎を中心に述べ^{5~8)}、糖尿病性腎症と腎硬化症については欧米の成績に基づいて私見を述べる。

1. 慢性糸球体腎炎

A. 病態生理

正常腎では過剰の水分摂取や食塩摂取をしても、わずかに血圧が上昇しただけで過剰に摂取した水分や塩分は尿中に排泄され、血圧は正常化する。このように、正常腎は圧・利尿曲線の機序を介して生体の体液恒常性を維持している。

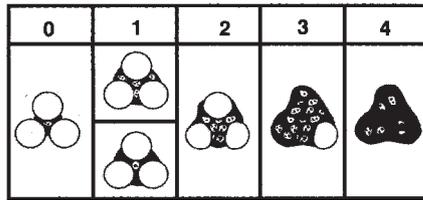
慢性糸球体腎炎では、糸球体病変の進行とともに血圧が上昇する。図2, 3は東北大学第2内科で腎生検によ

症 例

メサンギウム増殖性糸球体腎炎
 15歳以上（生検時）、昭和33年～59年 腎生検例、
 非ネフローゼ症例、Ccr 50ml/min以上
 観察期間2～28年（平均9.9年）

高血圧（収縮期圧 \geq 150 and / or 拡張期圧 \geq 90）	111例
正常血圧	225例
計	366例

糸球体傷害指数 (Index of Glomerular Lesions, IGL)



$$IGL = \frac{(0 \times N_0 + 1 \times N_1 + 2 \times N_2 + 3 \times N_3 + 4 \times N_4)}{N_0 + N_1 + N_2 + N_3 + N_4}$$

軽度障害群	IGL < 1.5
中等度障害群	1.5 \leq IGL < 2.5
高度障害群	2.5 \leq IGL

図 2 糸球体障害指数 (IGL) による糸球体病変の評価 (文献 5, 6, 8 より引用)

りメサンギウム増殖性糸球体腎炎と診断された患者で、糸球体の障害の程度と腎生検時の拡張期血圧の関係を示したものである^{5,6)}。糸球体障害の程度はメサンギウムの増殖病変の程度により0度から4度まで5段階に分類し、症例ごとに病変にスコアをつけ、多くの糸球体の病変所見から総合的に糸球体障害度を算出したものである。糸球体障害指数と拡張期血圧の間には有意の相関が見られ、糸球体の病変の進行とともに高血圧が高度になっている。すなわち、慢性糸球体腎炎では糸球体病変が進行するほど高血圧が高度になり、蛋白尿も増加する。一方、糸球体へ濾過された蛋白は尿細管で再吸収されライソゾームで分解されるが、尿細管への蛋白量が増えると多くのサイトカインが遊離され、単球やリンパ球が腎間質や尿細管に浸潤してさらに炎症が増悪し、腎の線維化が進行しネフロンは障害される。このように、蛋白尿が増加すると腎機能障害が進展し、さらに蛋白尿が多くなり機能ネフロンが失われるという悪循環が起こる。尿蛋白の多い症例では腎の生存率が低く尿蛋白は腎障害の危険因子となっている^{9,10)}。

このようにして機能ネフロンが減少すると、少なくなった残存ネフロンに過剰濾過が加わり、糸球体高血圧になり、蛋白濾過量が増加し、内皮細胞が障害され、メサンギウム細胞やメサンギウム基質の増加や増殖が進み、糸球体

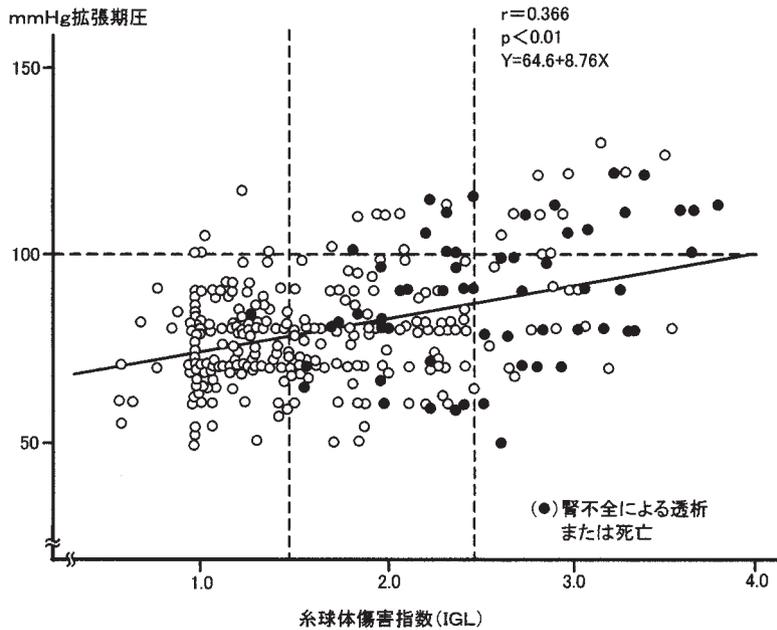


図 3 慢性糸球体腎炎における拡張期血圧と糸球体病変の程度 (文献 5, 6 より引用)

硬化症が進行していく。腎機能が障害されると腎は正常な圧・利尿曲線を維持できなくなり、水やNaの排泄障害が起これ、体液量が増加して高血圧が発症する。高血圧は腎障害を進行させレニン分泌を促進し、蛋白尿を増加させ、腎不全に向けて進行していく⁷⁾。このように、糸球体病変により機能ネフロンが減少すると腎の排泄機能が障害され、圧・利尿曲線は異常となり、食塩の過剰摂取に比例して血圧が上昇していく。同時に減少した残存ネフロンに過剰負荷が加わるため糸球体内圧が上昇し、糸球体高血圧が現れる¹¹⁾。

B. 治療・予防

慢性糸球体腎炎では糸球体高血圧を改善させる薬剤を使用することが必要である。最近の臨床試験より、ACE阻害薬が有用であることが明らかにされている。アンジオテンシンIIは輸入細動脈より輸出細動脈を強く収縮する¹²⁾。ACE阻害薬はアンジオテンシンIIの産生を減少し、輸出細動脈の収縮を抑制するため、糸球体内圧を低下させる作用があり、糸球体高血圧を改善する。しかし、同時に糸球体濾過値を低下させるため、腎機能障害の強い患者では腎機能を増悪させると考えられ、開発当時からACE阻害薬を腎機能障害のある患者に使用することは不適切と考えられていた。このような考えから、わが国では慢性糸球体腎炎による高血圧の治療には第一選択薬としてCa拮抗薬が長い間使用されており、ACE阻害薬は最近まで第一選択薬として使用されてはなかった。

前田らが血清クレアチニン値2.0 mg/dl以上の保存期腎不全患者約12,000人(慢性糸球体腎炎4,300例を含む)について調査した結果、高血圧に対する治療薬としてCa拮抗薬が86%使用されていたのに対して、ACE阻害薬は僅かに24%の患者でしか使用されていなかったという¹³⁾。ACE阻害薬の先行薬のカプトプリル開発当初、米国では1日300~450 mgと大量の用量で使用されており、副作用の頻度が高く、腎機能障害例では使用後に腎機能障害の進行する例があった。わが国で低用量投与法を開発し、37.5~75 mgで十分降圧効果が得られ、副作用は著減することがわかり、ACE阻害薬の低用量が軽症・中等症本態性高血圧症の降圧薬として有用であることが確立された。低用量カプトプリルの評価がその後多くのACE阻害薬の開発と臨床応用を進めさせ、降圧薬としての評価が築かれたと言っても過言ではない。

筆者は平成3年度の厚生省特定疾患・進行性腎障害調査研究班(黒川 清班長)の慢性腎疾患の内科的治療分科会で、慢性腎疾患における高血圧のコントロールと降圧薬の選択に関する研究を担当したときには、高血圧が慢性糸球体腎炎の腎機能障害の進展因子として重要であると考えられているにもかかわらず、降圧薬療法が慢性糸球体腎炎の腎機能障害の進行を阻止するという成績は得られていなかった。前年度まで、同研究分科会(課題：降圧薬治療が腎障害進展に及ぼす効果に関する検討)を担当されていた、小野山 薫氏より引き継いだ成績を図4に示した¹⁴⁾。当時の進行性腎障害調査研究班(東条静夫班長)の班員の施設で腎生検により原発性糸球体腎炎と診断され、保存期腎不全の状態にあった患者を利尿薬、交感神経抑制薬、 β 遮断薬、Ca拮抗薬などの降圧薬で治療したにもかかわらず進行し、末期腎不全で透析導入まで経過を観察できた83例の腎機能の推移を示した成績である。当時使用されていた降圧薬で治療しても進行を阻止できず、透析治療へ移行し¹⁴⁾、降圧薬治療が腎障害の進行を阻止するとは考えがたい成績であった。図5、6は東北大学第2内科で腎生検によりメサンギウム増殖性糸球体腎炎と診断された患者の長期予後を糸球体障害の程度で軽度障害群と中等度障害群に分類し、正常血圧例と高血圧例とで予後を比較した成績である⁸⁾。軽度障害群の正常血圧患者は15年後5%に対し高血圧患者では15年後30%が末期腎不全で透析治療に、中等度障害群では正常血圧群で10年後15%、20年後30%に対し、高血圧群では10年後40%、15年後80%の症例が末期腎不全で透析治療に導入されている。慢性糸球体腎炎では高血圧が腎障害進行のリスクであり、当然ではあるが糸球体障害の強い患者ほど予後が悪いことが明らかであった。

前述の慢性腎疾患の内科的治療分科会を担当するにあたり、これまで慢性糸球体腎炎で降圧薬治療が進行を阻

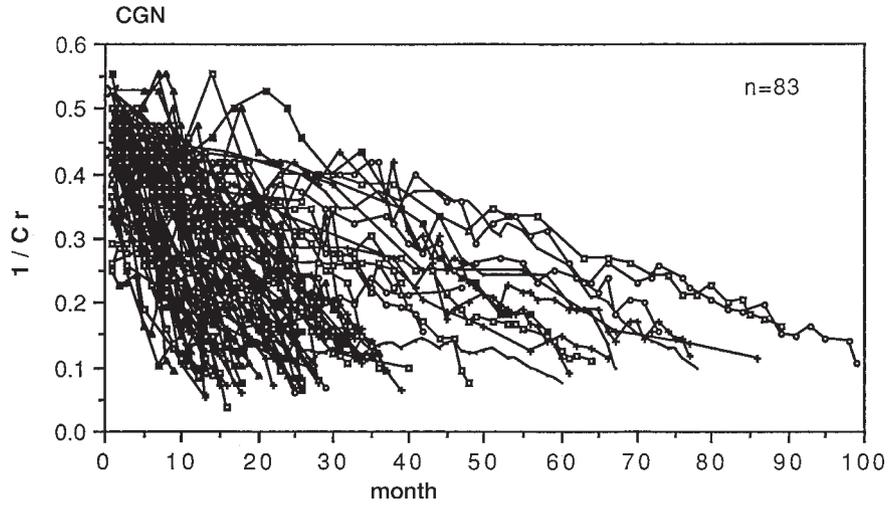


図 4 慢性糸球体腎炎における降圧薬中の腎機能の変化(文献 14 より引用)

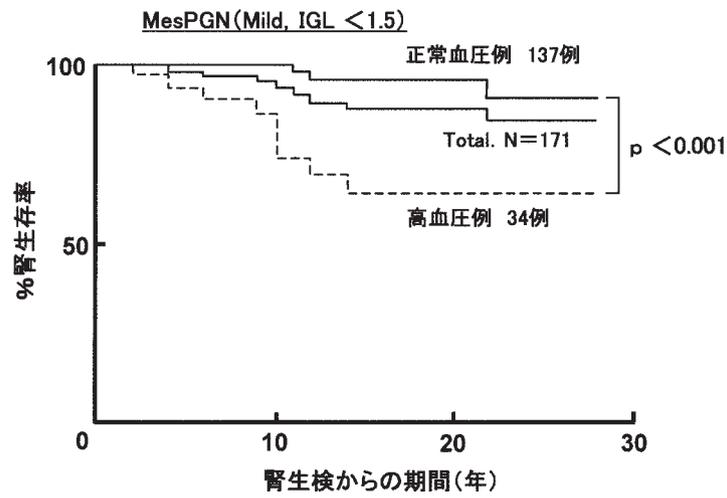


図 5 糸球体軽度 (IGL < 1.5) 障害群における腎生存率に及ぼす高血圧の影響 (文献 8 より引用)

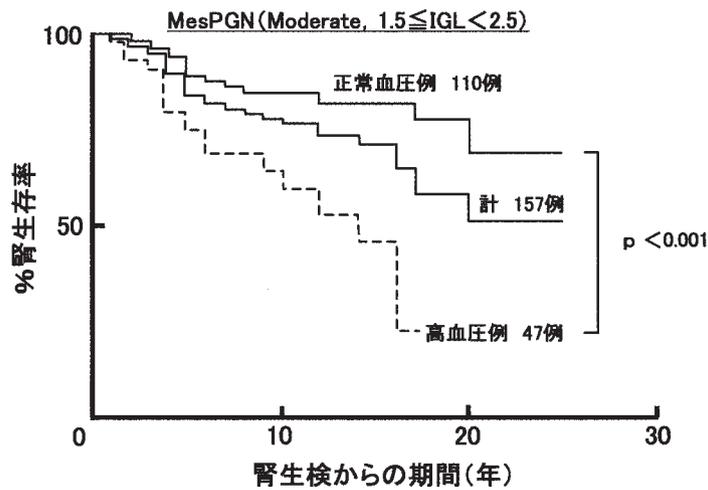


図 6 糸球体中等度 (1.5 ≤ IGL < 2.5) 障害群における腎生存率に及ぼす高血圧の影響 (文献 8 より引用)

止できなかった理由を検討し、1) 糸球体病変が進行し器質化してしまい、血圧を降下させても不可逆的になってしまっているのではないか、2) 降圧レベルが適切でなかったのではないか、3) 糸球体血行動態を考慮した降圧薬の選択が行われていなかったのではないか、の3点を重視し研究を進めた。

まず、腎生検で慢性糸球体腎炎と診断され、クレアチニン・クリアランスが50 ml/分以上の患者を対象に、ABPで年齢ごとに正常血圧レベルを決め、高血圧を示した患者にACE阻害薬またはCa拮抗薬を投与し、降圧が不十分であれば利尿薬、さらに $\alpha \cdot \beta$ 遮断薬を追加投与して蛋白尿や腎機能の変化を調べた(図7)¹⁵⁾。3か月ごとにABPと血清クレアチニン濃度を測定し、2年以上にわたって血圧と腎機能を経時的に観察した。図8に示すようにACE阻害薬は尿蛋白を減少させたが、Ca拮抗薬は減少させなかった。また、腎機能を血清クレアチニン濃度の逆数の値を経時的にみて検討したところ、図9に示すようにACE阻害薬は降圧効果に関係なく腎機能障害の進行が阻止されたが、Ca拮抗薬は血圧が正常化した群では腎機能の進行が阻止されたが、降圧効果が不十分で高血圧が持続した群では腎機能障害が進行した^{16,17)}。筆者らの分科会の成績では、腎機能障害の軽度の慢性糸球体腎炎ではACE阻害薬は降圧とは無関係に尿蛋白を減らし腎保護作用があるのに対して、Ca拮抗薬は降圧効果に依存した腎保護作用が認められた。ACE阻害薬は輸出細動脈を拡張させるため、慢性糸球体腎炎の高血圧患者で見られる糸球体高血圧を改善するのに対して、Ca拮抗薬には輸入細動脈を拡張するため、全身血圧が下がって初めて糸球体高血圧が改善されるが、高血圧が続く症例では糸球体に過剰負荷が加わり続けるため腎機能障害が進行すると考えられた。糸球体血行動態に関して両薬剤には作用機序に相

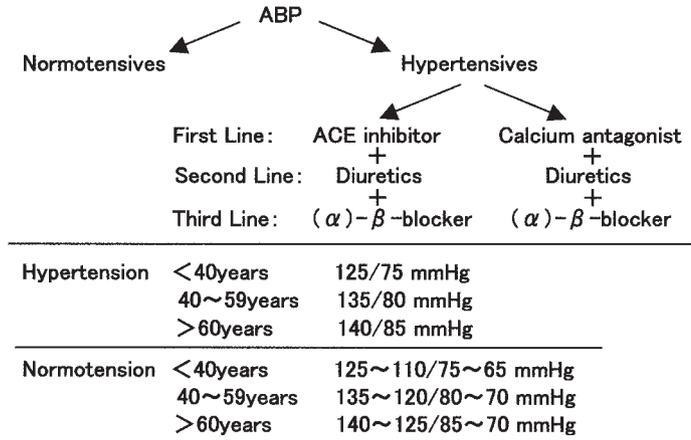


図7 治療計画と高血圧判定基準(文献15より引用)

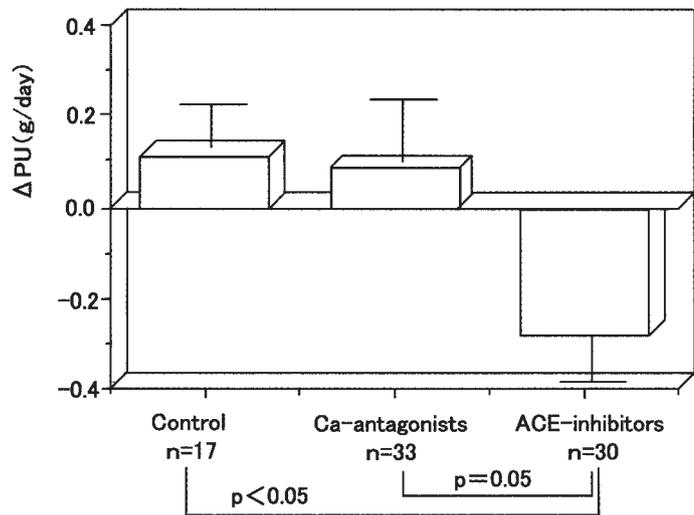


図8 降圧薬の尿蛋白に及ぼす効果(文献16, 17より引用)

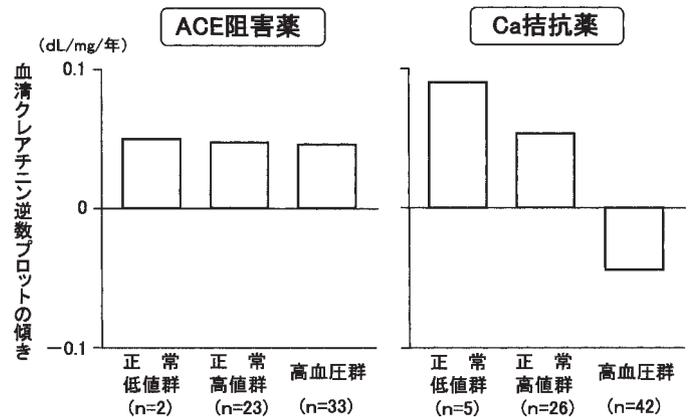


図9 降圧薬の腎保護作用と血圧管理(文献16, 17より引用)

違があるが、ACE 阻害薬には細胞増殖の抑制作用や酸化ストレスの抑制作用などもあり、これらの作用が総じて腎保護作用に関与していると考えられる。

非糖尿病性腎疾患患者について ACE 阻害薬のラミプリルとプラセボを無作為に投与した REIN 研究¹⁸⁾でも、尿蛋白が 1 日 3 g 以上と多い患者ではラミプリルにより尿蛋白が減少し、腎機能障害の進行が阻止されている。尿蛋白の少ない患者では尿蛋白の減少効果も進行阻止効果も少なかったが、しかし末期腎不全へ進行した患者はラミプリル群に比較してプラセボ群で多く、尿蛋白が増加した患者もプラセボ群で多くみられている¹⁹⁾。しかし、血圧レベルは ACE 阻害薬群とプラセボ群で差異がなく、ラミプリルの腎保護作用は降圧効果とは独立し、尿蛋白減少作用と深く関係していることが明らかである。同じような成績が AIPRI 研究²⁰⁾でも明らかにされている。

高血圧は腎機能障害の進行を促進させることから、高血圧治療ガイドラインでは腎機能障害のある高血圧の患者の降圧レベルを 130/85 mmHg 以下、尿蛋白が 1 g/日以上ある患者は 125/75 mmHg 以下を目標にすることが示されている²¹⁾。随時血圧は変動しやすいことから、筆者らの分科会では年齢ごとに ABP 値で降圧レベルを決めた。また、家庭血圧の平均は ABP 値の平均値と近似することもこの分科会で明らかにされている¹⁶⁾。腎機能に関して分科会ではクレアチニン・クリアランス 50 ml/分以上を対象にしたが、最近の研究では ACE 阻害薬は腎機能障害の進行した患者での有効性が高いとする報告もある。高血圧治療ガイドラインでは血清クレアチニン値が 3.0 mg/dl 以下の患者に ACE 阻害薬を慎重投与するよう示している²¹⁾。しかし、多くの場合より腎機能障害の進行した症例が腎の専門家に紹介されがちである。その場合には ACE 阻害薬で腎機能障害が進行するようなことがあるか(著しい減塩、腎動脈狭窄、尿路系の狭窄など)どうか、注意しながら、腎機能や血清 K 値などを定期的に検査し使用することが勧められる¹⁰⁾。同時に尿蛋白を測定し、尿蛋白が減少する症例ほど腎保護作用が期待でき、また高度障害例ほど尿蛋白も多い。

腎機能障害の高度な患者では、高血圧も高度で ACE 阻害薬だけで通常は十分な降圧を得ることは困難である。このような患者では ACE 阻害薬に Ca 拮抗薬を併用することが勧められる。Ca 拮抗薬は主に輸入細動脈を拡張するため、ACE 阻害薬と併用することで糸球体血流量を維持しながら、糸球体高血圧を改善することができる。金澤ら²²⁾が 6 分の 5 腎摘動物モデルで ACE 阻害薬と Ca 拮抗薬を投与した研究では、単独薬剤投与よりも両薬剤の併用で優れた腎組織傷害の改善がみられている(図 10)。両薬剤の併用投与でも降圧効果が不十分のときにはさらに利尿薬の併用が必要になる。腎機能障害の進行した患者ではサイアザイド利尿薬は不適切でループ利尿薬が勧められる。大切なことは、慢性糸球体腎炎に高血圧を伴う患者では、腎機能障害の軽度な時期より ACE 阻害薬を第一選択薬とした治療を行い、十分血圧をコントロールすることができなければ Ca 拮抗薬との併用が勧められる。

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)は ACE 阻害薬と同じような腎保護作用を有している。咳嗽がない点が ACE 阻害薬より使用しやすい。

なお、慢性糸球体腎炎の多くを占める IgA 腎症について完全寛解を目指す治療が仙台社会保険病院腎センターで行われており²³⁾、良好な成績が得られている(図 11)。現在、多施設の共同研究が進められているが、IgA 腎症の完全寛解を目指すこの治療法が普及し、発症時にこの治療が広く行われるようになれば、本症による腎不全患者は減少すると考えられる。そのためにも検尿による腎炎の早期発見が重要である。

C. 小括

慢性糸球体腎炎について、東北大学第 2 内科の腎研究班の 40 年間にわたる臨床成績を紹介しながら述べた。10 年前には、慢性糸球体腎炎では降圧薬治療を行っても腎機能障害の進行を阻止し、透析導入を予防することなど考えられなかった。しかし、レニン・アンジオテンシン系の阻害薬が開発市販され、欧米で行われた非糖尿

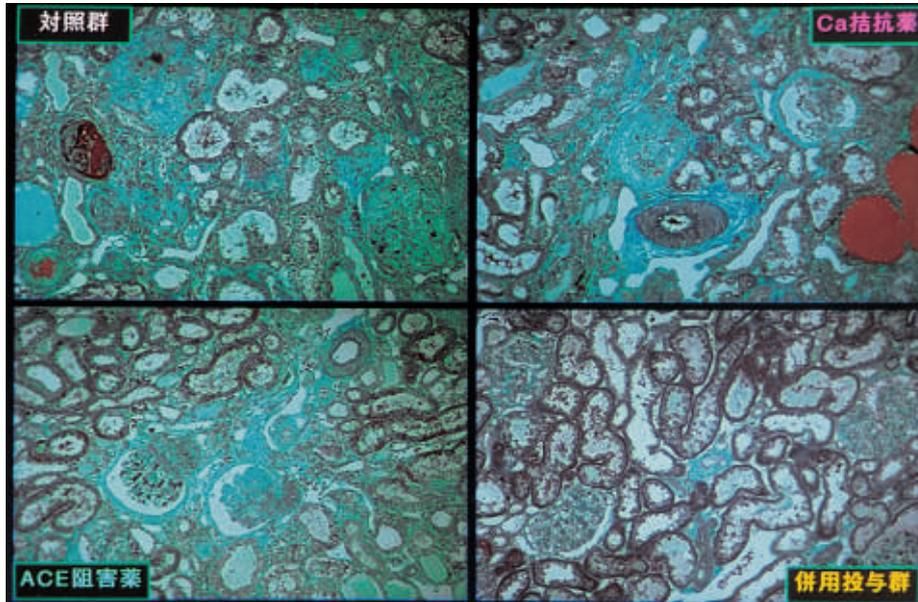


図 10 6 分の 5 腎摘動物モデルにおける ACE 阻害薬と Ca 拮抗薬の腎保護作用
(文献 22 より引用)

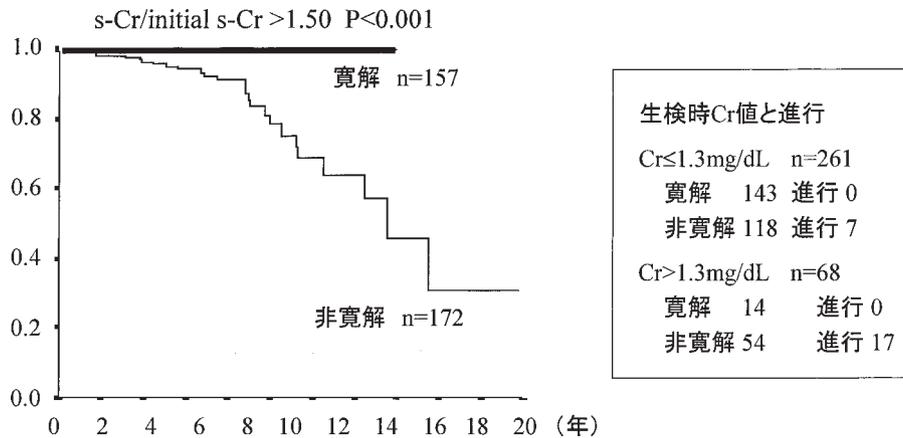


図 11 尿異常の寛解と腎症の進行

腎機能低下症例であっても、尿異常の寛解が得られた症例は、その後の進行性悪化が生じない。
(Am J Kidney Dis 2001 ; 38 : 736.)

病性腎疾患に関する大規模臨床試験で腎保護作用に関するエビデンスが明らかにされている。一方、わが国でこれまで行われてきた腎障害のある高血圧患者に対する Ca 拮抗薬を第一選択薬とした降圧薬療法では、毎年生ずる糸球体腎炎による新規透析患者を 1 万人以下に減らすことができないことも大きなエビデンスであることを知る必要がある。ACE 阻害薬(または ARB)を第一選択薬とした腎性高血圧の降圧薬治療を行うことが、慢性糸球体腎炎による新規透析患者を減らすために不可欠であると筆者は考える。SM, PAS, INH が開発され、肺結核の死亡率が激減したように、末期腎不全による透析患者が激減することを期待したい。そのためにも発病早期の完全寛解治療が重要である。

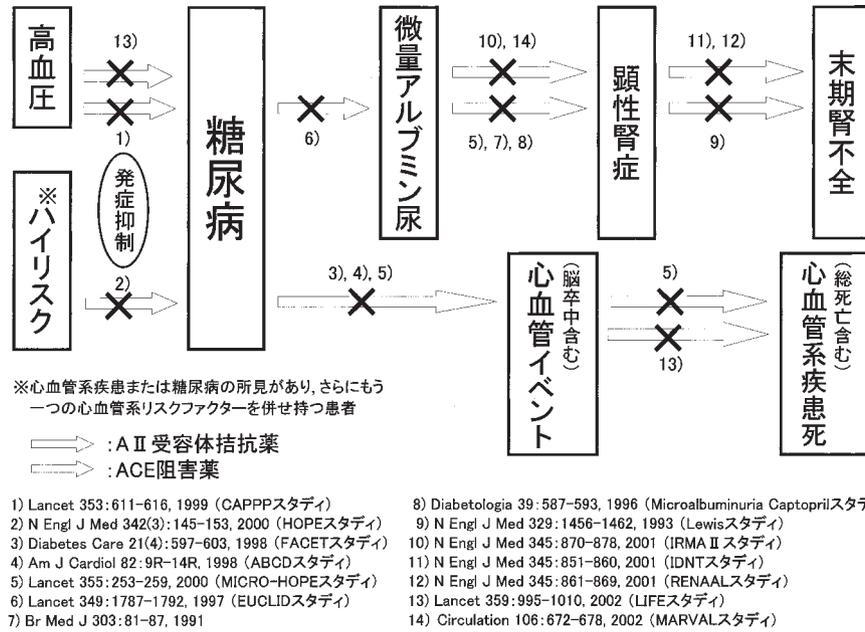


図 12 糖尿病患者に対する RA 系抑制薬の効果

2. 糖尿病性腎症

本症に関して筆者らは多くの症例での長期治療成績を持っていない。欧米の成績に基づいて私見を述べる。

A. 病態生理

糖尿病では血糖コントロールが悪く高血糖が続くと腎血流が増加し、糸球体が過剰濾過の状態になり、糸球体肥厚やメサンギウム基質の増加、メサンギウム肥厚などが起こり糸球体硬化症になる。糖尿病性腎症でも糸球体過剰負荷が加わるため糸球体内圧は高くなる。インスリン依存型(1型)糖尿病では発症が若年で10~20年の経過で腎症になるため、北欧で見られるように腎症の予防・管理が比較的行きやすい。一方、わが国で多いインスリン非依存型(2型)糖尿病では腎症発症に関与する因子が多く、経過も複雑で、高血圧も高度となり、脳・心血管合併症も発症しやすく予後が悪く、予防・管理が重要である。

B. 治療・予防

1型糖尿病による腎症では、降圧薬療法が尿蛋白を減少させ、腎機能障害の進行を阻止することが Mogensen らにより報告された²⁴⁾。このときに使用された降圧薬はメトプロロール、クロニジン、ループ利尿薬などである。一方、1985年 Taguma ら²⁵⁾は ACE 阻害薬のカプトプリルが2型糖尿病の顕性腎症で尿蛋白を減少させ、腎機能障害の進行を阻止することを仙台社会保険病院腎センターより世界に先駆けて報告した。この報告が発端となり、1990年代後半には1型糖尿病性腎症に関する大規模比較試験や2型糖尿病性腎症に関する大規模比較試験が行われ、ACE 阻害薬が腎機能障害の進行を阻止すると同時に、末期腎不全で透析治療に移行する患者を有意に減少させることが報告されている。糖尿病性腎症に関しては、顕性蛋白尿だけでなく微量アルブミン尿についても ACE 阻害薬が有用であることも明らかにされており、また、高血圧を ACE 阻害薬で治療すると新しい糖尿病の発症を予防する成績も報告されている^{26,27)}。最近、アンジオテンシンII受容体拮抗薬でも同じような作用が大規模比較試験で明らかにされている²⁸⁾。したがって、図 12 に示すように、RA 系抑制薬は糖尿病の発症予防、心血管合併症の予防、腎症の進行阻止作用がある薬剤であると評価することができる。大切なことは、2型糖尿病は高血圧も高度で脳血管障害や虚血性心疾患や閉塞性動脈疾患を合併しやすく、血圧コントロールが

最も重要である。高血圧治療ガイドラインでは 130/85 mmHg 以下を降圧目標としているが、軽症の時期に生活習慣を改善し、至適血圧 120/80 mmHg 以下を目標にすることが腎症の進行や透析導入を予防するためにも必要である。

C. 小括

糖尿病性腎症による新規透析導入患者は急速に増加しており、その治療・管理・予防は医学・医療・医療経済上最も重大な課題である。幸いにも、ACE 阻害薬(または ARB)で腎症の発症、微量アルブミン尿の改善、顕性腎症の進行阻止に関するエビデンスが明らかにされているので、微量アルブミン尿が出現したら直ちに血糖コントロールと厳格な血圧コントロールを行うべきである。2 型糖尿病では高血圧も高度になるので、ACE 阻害薬(または ARB)で十分降圧が得られない場合には Ca 拮抗薬との併用、それでも不十分なときにはループ利尿薬の併用投与が勧められる。

3. 高血圧性腎症

A. 病態生理

本態性高血圧症が持続すると脳・心臓・腎臓などに高血圧による血管障害が現れる。腎臓では小葉間動脈や輸入細動脈の中膜や内膜の肥厚が起こり、細小動脈硬化症が現れる。その結果、糸球体前血管抵抗が上昇するが、しかし、全身血圧が上昇(高血圧になる)しても糸球体内圧は正常に保たれる。本態性高血圧症では輸入細動脈の収縮が発症の原因になっていることを示す成績もある。尿細管・糸球体をフィードバック機序の亢進により、輸入細動脈の収縮が起こると生体の体液恒常性を維持するために全身血圧が上昇し、糸球体内圧が正常に保たれる。このような機序が本態性高血圧症の発症機序とも考えられている。

B. 治療・予防

高血圧性腎症の治療は血圧を良好にコントロールすることである^{1,2)}。有用性が高く種々の作用機序のある降圧薬が使用できる現在では、高血圧性腎症の治療は容易である。病態生理から考えると、糸球体前血管抵抗の上昇を是正するために輸入細動脈や小葉間動脈を拡張する Ca 拮抗薬が適応になる。本症ではレニン分泌も亢進しているため ACE 阻害薬(または ARB)も有用である。軽・中等症高血圧による腎症(良性腎硬化症)では両薬剤の併用で十分降圧が得られるが、降圧が不十分なときには利尿薬を併用する。しかし、悪性腎硬化症による重症高血圧では十分な降圧を得るため、これらの薬剤に加えて β 遮断薬や中枢性降圧薬などの併用が必要となる。しかし、血圧を良好にコントロールすると腎機能の進行を阻止することが容易にできる。問題は急速な高齢化社会となり腎機能に及ぼす加齢の影響である。

C. 小括

高血圧を軽症のうちに管理することにより高血圧性腎症を予防することができる。大切なことは、生活習慣を改善し高血圧の一次予防をすることであり、その結果腎に及ぼす加齢の影響を最小限にすることができるであろう。かつては悪性腎硬化症による重症高血圧の降圧治療に苦労した時期もあったが、軽・中等症高血圧の降圧治療が容易に行われるようになり、重症高血圧への進行が阻止されている。

文 献

1. 阿部圭志. 高血圧の病態と治療. 日内誌 1999; 86: 1545.
2. 伊藤貞嘉. 高血圧性腎障害. 日内誌 1998; 87: 1292.
3. 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の実況(2001 年末現在), 日本透析医学会, 2002: 78.
4. 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の実況(1990 年末現在), 日本透析医学会, 1991: 20.
5. 古山 隆, 他. 腎生検より見た慢性糸球体腎炎の予後. 最新医学 1973; 28: 772.

6. 佐藤 博, 古山 隆. 腎炎の進展度を把握するための臨床的指標. *Medical Practice* 1987 ; 4 : 566.
7. 阿部圭志. 腎炎性高血圧の成因に関する研究. *日腎会誌* 1997 ; 21 : 1321.
8. 斎藤喬雄, 他. 慢性糸球体腎炎の予後. *日腎会誌* 1990 ; 32 : 959.
9. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology and progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1448.
10. 伊藤貞嘉. 慢性腎不全の進行についての考え方. *内科* 1999 ; 84 : 4-9.
11. 木村玄次郎. 腎性機序に基づいた高血圧の新しい分類. *日腎会誌* 1994 ; 36 : 1075.
12. Ito S et al. Endothelium-driven relaxing factor/nitric oxide modulates angiotensin II action in the isolated microperfused rabbit afferent but not efferent arteriole. *J Clin Invest* 1993 ; 11 : 2012.
13. 前田憲志. わが国の腎不全一現状と将来の展望. 第19回うず潮カンファランス口演発表. 2002年8月, 大阪
14. 小野山 薫, 他. 降圧治療が腎障害進展に及ぼす効果に関する検討. 厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班(班長 東條静夫)平成2年度研究業績集. 1991 : 355-61.
15. 阿部圭志, 他. 高血圧のコントロールと降圧薬の選択. 慢性腎疾患の内科治療分科会報告, 厚生省進行性腎障害調査研究班(班長黒川 清)平成3年度研究業績集. 1992 : 27-31.
16. 阿部圭志, 他. 慢性腎疾患の内科的治療分科会報告. 厚生省進行性腎障害調査研究班(班長黒川 清)平成7年度研究業績集. 1996 : 25-32.
17. Omata K, et al. Therapeutic advantages of angiotensin converting enzyme inhibitors in chronic renal diseases. *Kidney Int* 1996 ; 49(Suppl 55) : S57.
18. The GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997 ; 349 : 1859.
19. Ruggenti P, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999 ; 354 : 359.
20. Maschio G, et al. Effect of the angiotensin converting enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 939.
21. 実地医家のための高血圧治療ガイドライン. 臓器障害を合併する高血圧の治療, 腎疾患. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会, 2001 : 32.
22. Kanazawa M, et al. Combination therapy with an angiotensin converting enzyme(ACE) inhibitor and a calcium antagonist : beyond the renoprotective effects of ACE inhibitor monotherapy in a spontaneous hypertensive rat with renal ablation. *Hypertension Res* 2002 ; 25 : 447.
23. Hotta O, et al. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : 736.
24. Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 1982 ; 285 : 685-8.
25. Taguma Y, et al. Effect of Captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetes. *N Engl J Med* 1985 ; 313 : 617.
26. Lewis EJ, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1455.
27. HOPE Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus : results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000 ; 355 : 253.
28. Brenner BM, 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.