

生活習慣病「高血圧」

大阪大学健康体育部健康医学第二部門・保健センター

守山 敏樹

はじめに

腎移植後の長期管理にあたっては、移植患者が慢性腎疾患(CKD)患者であると同時に、保存期CKDにはみられない、長期にわたる免疫抑制療法に伴う副作用による病態の修飾もみられることを念頭におく必要がある。移植患者では免疫抑制療法に関連して糖尿病、耐糖能障害、高血圧、肥満、脂質代謝異常が高頻度に認められ、また、微量アルブミン尿もしばしば認められる。近年の腎移植療法の進歩により腎移植患者の生活の質、生命予後は飛躍的に向上したが、死亡率は一般人口と比較してはるかに高く、特に死因としては心血管疾患が重要な位置を占めている(図1, 2)。心血管疾患のリスクは移植前にすでに存在する 경우가多く、また、移植後においても免疫抑制薬の使用、移植腎機能障害は、高血圧、高脂血症、糖代謝異常などを介して心血管疾患のリスクを増加させると考えられる。また、これらの因子は慢性期移植腎機能障害の原因ともなり、移植腎の長期生着を目指すうえでも管理が重要である。

表1に免疫抑制薬のレジメによる心血管系リスクファクター(高血圧、糖尿病、高脂血症)の出現の目安を示す。ここに見られるように、免疫抑制薬の種類によって、高血圧、糖尿病、高脂血症の出現の仕方が大きく異なる。

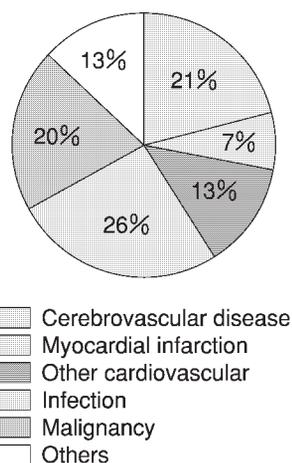


図1 移植患者の死因(米国 1995~1997)
(US Renal Data System : 1999 Annual Data Report より引用)

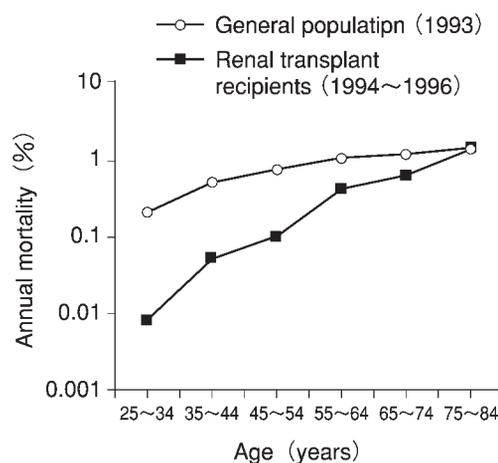


図2 移植患者の心血管死亡：一般住民との比較(米国)
(Foley RN, et al. Am J kidney Dis 1998 ; 32(Suppl 3) : S112-S119. より引用)

表 1 免疫抑制薬の種類と心血管リスクファクター

Combination	Hypertension	Diabetes	Hyperlipidemia
Azathioprine + predonine	+	+	+
Azathioprine + predonine + cyclosporine	+++	++	+++
MMF + predonine + cyclosporine	+++	++	+++
Azathioprine + predonine + tacrolimus	++	++++	++
MMF + predonine + tacrolimus	++	++	+
MMF + predonine + sirolimus	+	+	+++

MMF : mycophenolate mofetil, + : least association, ++++ : greatest association

表 2 メタボリックシンドロームの診断基準

メタボリックシンドロームとは

個人に耐糖能異常, 高脂血症, 高血圧などの複数の動脈硬化危険因子の集積した状態は「メタボリックシンドローム」として, 虚血性心疾患をはじめとした様々な心血管疾患の発症に深くかかわることが明らかにされ, 近年注目を集めている。

National Cholesterol Education Program (NCEP)-ATP III の診断基準

① 臍周囲径で診断する内臓肥満, ② 高 TG 血症, ③ 低 HDL-C 血症, ④ 高血圧, ⑤ 耐糖能異常

上記のうち 3 個以上有する場合メタボリックシンドロームと診断する。

WHO の診断基準

① 耐糖能異常またはインスリン抵抗性, ②-1 内臓肥満, ②-2 高 TG 血症, ②-3 低 HDL-C 血症, ②-4 高血圧, ②-5 微量アルブミン尿

① および ② のうち 2 個以上を持つ場合メタボリックシンドロームと診断する。

るため, 個々の症例において, 出現した病態に応じて免疫抑制療法の変更を検討する必要がある。

これらの病態は, 近年注目を集めているメタボリックシンドロームの診断基準(表 2)と照らして合致する項目が多く, 腎移植患者の長期予後改善のために, 特に心血管病による死亡が半数近くを占める death with graft function の回避を図るには, メタボリックシンドロームへの対応というスタンスで治療にあたるのが重要であると考えられる。

本稿では, 高血圧およびそれに関連する蛋白尿の管理につき概説する。

高血圧

高血圧(140/90 mmHg 以上)の頻度は免疫抑制薬の種類, 移植後の年数などによって変わってくるが, 腎移植患者の 50~80%程度に認められる, 最も頻度の高い合併症の一つである。また, 移植後の腎機能によって, 腎機能が低下するほど血圧の上昇が認められる。腎移植患者での腎機能による CKD の stage ごとの血圧では, stage 1(GFR \geq 90 ml/min)の平均収縮期血圧 120 mmHg から, 腎機能低下に伴って stage 2(GFR 60~89 ml/min)で 131 mmHg, stage 3(GFR 30~59 ml/min)で 133 mmHg, stage 4(GFR 15~29 ml/min)で 139 mmHg と上昇することが示されている(表 3)。

移植後高血圧の原因は多因子で, 主なものとして 1) ステロイドやカルシニューリン阻害薬(CNI)などの免疫抑制薬の影響, 2) 移植腎機能障害(chronic allograft nephropathy など), 3) 腎動脈狭窄(native kidney または移植腎)などがあげられる²⁾。特にシクロスポリンの導入後高血圧の頻度が, それまでの 40~50%から 80%前後

表 3 Blood pressure control according to chronic kidney disease stage*

	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4	Stage 5	p Value†
Systolic BP (mmHg)						
Mean ± SD	120 ± 16	131 ± 17	133 ± 16	139 ± 17	138 ± 19	0.01
Diastolic BP (mmHg)						
Mean ± SD	77 ± 6	79 ± 8	78 ± 9	79 ± 9	80 ± 12	0.42
Hypertension (%)††	60	83	87	89	100	0.02
Uncontrolled hypertension (%)**	10	36	36	59	50	0.002
Medication use (%)						
ACEI	10	20	25	18	0	0.87
ARB	0	1.0	4.4	1.5	0	0.60
β-blocker	20	35	51	62	33	<0.001
CCB	20	51	49	56	67	0.16
α-blocker	10	11	17	24	50	0.004
Diuretic	0	15	19	44	83	<0.001
Antihypertensives per patient						
Mean ± SD	0.7 ± 0.8	1.3 ± 1.1	1.7 ± 1.1	2.2 ± 1.3	2.3 ± 0.5	<0.001

*Stage 1 : glomerular filtration rate (GFR) ≥ 90 ml/min/1.73 m², Stage 2 : GFR 60~89 ml/min/1.73 m², Stage 3 : GFR 30~59 ml/min/1.73 m², Stage 4 : GFR 15~29 ml/min/1.73 m², Stage 5 : GFR < 15 ml/min/1.73 m².

†p values are for tests of trend.

††Hypertension : more than one systolic BP value ≥ 140 mmHg or more than one diastolic BP value ≥ 90 mmHg or BP < 140/90 mmHg and patient taking at least one antihypertensive medication.

**Uncontrolled hypertension : hypertensive patients with more than one systolic BP value ≥ 140 mmHg or more than one diastolic BP values ≥ 90 mmHg. From stage 1 to stage 5.

ACE : angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB : angiotensin receptor blocker, CCB : calcium channel blocker, BP : blood pressure, SD : standard deviation.

(文献 1 より引用)

へと増加したことから、CNI の影響が大きいと推測されている。その機序としては、CNI によるレニン-アンギオテンシン系亢進、交感神経活性亢進などによる全身血管抵抗増加、また腎局所では輸入細動脈優位の収縮などが関与するもとの想定されている。Mange らの 277 例を対象とした平均 5.7 年の観察によるコホート研究において、移植 1 年後の血圧レベルは Ccr が低いほど有意に高かった。さらに、移植 1 年後の高血圧の存在がその後の生着率に影響することが示された。移植 1 年後の収縮期血圧、拡張期血圧および平均血圧が 10 mmHg 高いと、生着率がそれぞれ 15%、27%、および 30%低下することが明らかとなった³⁾。

蛋白尿

蛋白尿はそれ自身が腎障害の増悪因子であるという認識は確立した感があるが、それに加え、脳血管障害、虚血性心疾患の独立した危険因子であるという捉え方がなされるようになってきている。腎移植患者での蛋白尿陽性率は 9~41%と報告されており、その原因は、急性拒絶反応、慢性移植腎障害、移植後腎炎(再発性、*de novo* 腎炎)などによる。腎移植患者においても native kidney と同様に、蛋白尿のあるレシピエントでは生着率が低下することが示されている。また、1 年以上生着した 532 例の腎移植患者で 1 日尿蛋白 0.59 以上群(蛋白尿群)と未満群(正常群)で比較したところ、10 年以上の経過観察で虚血性心疾患は蛋白尿群(15%)で正常群(8%)より有意に

高頻度であり、脳血管障害、末梢血管障害でも同様の結果であったという⁴⁾。蛋白尿それ自体が腎機能悪化および心、脳、末梢血管障害の危険因子であるという認識に基づけば、蛋白尿減少をエンドポイントとした治療も腎移植患者の長期予後改善に重要であろう。蛋白尿抑制にあたっては、アンギオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI)、アンギオテンシン I 型受容体拮抗薬 (ARB) が現在最も確実な作用を示す。これらの薬物は移植腎においては、単腎であること、腎機能障害がベースに存在することなどから積極的な使用への躊躇があったが、われわれは ACEI ベナゼプリルの移植患者での有効性・安全性を報告しており^{5,6)}、また、Omoto らも ARB カンデサルタンの有効性を報告⁷⁾ するなど、わが国においてもこれらレニン-アンギオテンシン系阻害薬の腎移植患者における使用が一般的になっている。興味あることに、最近われわれは、ACEI 治療によって蛋白尿の減少が不十分な症例の腎生検を解析し、十分蛋白尿の減少した症例と比較して糸球体サイズが大きいことを見出した⁸⁾。このことは、糸球体肥大が完成すると ACEI の抗蛋白尿効果が発揮されにくくなることを示唆しており、移植後早期からの ACEI や ARB の使用がより効果的な移植腎保護に結びつく可能性を示していると考えられる。

降圧目標

腎移植患者を対象とした、降圧治療の移植腎保護に関する影響および、心血管イベントへの影響を検討した大規模臨床試験はないため、確立された降圧目標はないが、2002 年 K/DOQI ガイドライン (Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification) では他の慢性腎疾患 (CKD) に準じて、蛋白尿 1 g/日未満で 130/85 mmHg 以下、1 g/日以上で 125/75 mmHg 以下を推奨している⁹⁾。また、2004 年発表された 2004 年 K/DOQI ガイドライン (Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease) では、2003 年末発表された JNCV II に基づき 130/80 mmHg を推奨している。さらに、昨年発表されたわが国の JSH2004 でもこの数値が提唱されている。また、蛋白尿 (1 g/日以上) を呈する例ではさらに厳格な降圧目標である 125/75 mmHg が推奨されていたが、2003 年以降のガイドライン (JNCV II, ESH-ESC2003) ではこの記載は除かれている。JSH2004 でも同様であるが、本文中に 1 g 以上蛋白尿例での降圧目標 125/75 mmHg が残されるようである。

降圧治療の実際

ライフスタイルの修正およびよく用いられる降圧薬について表 4, 5 にまとめた。また、表 3 にはこの検討における移植後の腎機能による CKD 分類ごとの降圧薬の使用状況が記してあり参考になる。腎機能低下に伴って、使用降圧薬数が増加していることもここから明らかである。

CNI は糸球体細動脈、特に輸入細動脈を収縮させることが知られており、移植後早期には腎血流の確保を目的として、血管拡張性の降圧薬、すなわち calcium channel blocker (CCBs) が第一選択薬として用いられることが多い。CCB には歯肉肥厚の副作用があり、シクロスポリンによる歯肉肥厚を増強することがある。 β 遮断薬もよく使用されるが、糖代謝異常、高脂血症を悪化させうる点に注意する。利尿薬は併用薬として推奨されており、高カリウム血症、体液貯留の是正に有効である。

すでに述べたように、保存期腎障害における腎保護性降圧薬としての地位が確立されたレニン-アンギオテンシン系阻害薬である ACEI および ARB の腎移植における積極的使用が一般化しており、使用の意義、注意点を示す (表 6)¹⁰⁾。これらの薬剤は輸出細動脈優位の血管拡張作用を発揮し、糸球体高血圧、glomerular hyperfiltration の軽減をもたらすことにより腎保護作用をもたらすと考えられているが、これに加えて、抗酸化作用

表 4 JSH2004 におけるライフスタイル修正の提言

1. 食塩制限：6 g/日未満
2. 野菜・果物の積極的摂取：コレステロールや飽和脂肪酸の摂取を控える。
3. 適正体重の維持：BMI(体重 kg/身長 m ²)が 25 を超えない。
4. 運動療法：心血管病のない高血圧患者が対象で、有酸素運動を毎日 30 分以上を目標に定期的に行う。
5. アルコール制限：エタノールでは男性は 20~30 ml/日以下、女性は 10~20 ml/日以下
6. 禁煙

ライフスタイルの複合的な修正はより効果的である。

表 5 腎移植患者における降圧治療

治療方法	移植患者における効果など
ライフスタイル修正	・食事療法、禁煙、減量、運動などの実施
β 遮断薬	・糖代謝異常・高脂血症助長の可能性
ループ利尿薬	・高カリウム血症・体液貯留改善
カルシウム拮抗薬 (CCB)	・血管拡張によるカルシニューリン阻害薬の副作用軽減 ・非ジヒドロピリジン系薬剤(ベラパミル, ジルチアゼム)ではカルシニューリン阻害薬の血中濃度上昇がみられる。 ・必要に応じてカルシニューリン阻害薬を血中濃度モニタリングのこと ・歯肉肥厚を悪化させる可能性あり。

表 6 ACEI と ARB の腎移植患者における使用

●腎保護作用：全身降圧 蛋白尿の減少 Hyperfiltration の是正 線維化抑制	●心血管系の構造変化への効果： 大血管の動脈硬化阻止 左室肥大抑制 内皮機能障害改善
●好ましくない作用：貧血の助長 高カリウム血症 腎機能低下(特に腎動脈狭窄時には禁忌)	

や、線維化促進因子である TGF- β 抑制作用、マクロファージ浸潤抑制作用なども報告されており、腎線維化に対しても抑制的に働くと考えられる。また、蛋白尿はそれ自体が腎障害因子であり、ACEI、ARB の有する蛋白尿抑制作用は腎保護作用の有効な機序の一つでもある。使用にあたっては、高カリウム血症、貧血の出現に注意を払う必要がある。特に前者は ACEI、ARB 使用中の原因となることも多く、食事のカリウム制限、利尿薬併用、必要に応じたイオン交換樹脂の使用などによりコントロールし、なるべく長期にわたって ACEI、ARB を継続することが移植腎保護にとっては望ましい。また、ACEI、ARB の使い分けでは、近年は咳の副作用の少ない ARB の比重が高まっており、ARB が第一選択薬と考えてよい。ARB は胆汁排泄の部分が大きく腎機能による用量調節は不要であるが、ACEI は一部のものを除き腎排泄性であり、腎機能低下時の蓄積性に注意が必要である点からも ARB が優先される。なお、いずれも腎動脈狭窄(レニン高値)の存在下では使用は禁忌であるため、投与にあたっては、腎ドプラー検査などで移植腎血流、血管抵抗などをチェックし、腎動脈吻合部狭窄のないことを確認しておく必要がある。また、腎機能低下症例での ACEI、ARB の使用開始にあたっては、

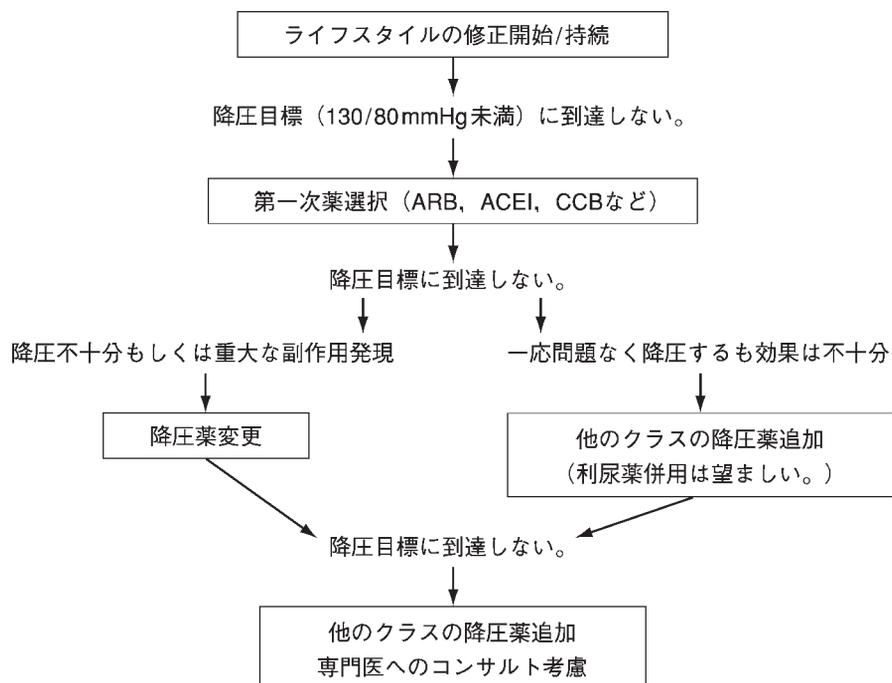


図 3 腎移植患者高血圧治療プロトコール

少量からスタートするとともに、投与後1週間程度で腎機能、血清カリウム値をチェックする必要がある。ただし、このように慎重に投与すれば、血清クレアチニン値が3.0 mg/dlを超えるような症例でも開始可能であり、さらに一度開始すれば必要に応じて減量は考慮する必要はあるものの、末期腎機能低下まで継続可能である。ACEI, ARBには心血管系、さらに最近では脳血管に対する保護作用も報告されているため、リスク軽減のためには腎機能低下時にも可能な限り使用することが望ましい。表3の成績でも、CKD stage 4まではACEIやARBの使用は認められるが、GFRが15 ml/min未満のstage 5では使用されていない。

図3に腎移植患者における高血圧治療のプロトコールを示す。最も重要なことは降圧目標を達成することであり、基本的には、単剤よりは降圧薬クラスごとの特性を生かすための併用療法を心がける。実際の症例でもCCBとACEI・ARBの併用を必要とする場合が多い。また、第2、第3の併用薬として利尿薬の活用も重要である。特にサイアザイド系利尿薬は尿中カルシウム排泄を抑制することでカルシウムバランスを正方向に傾ける作用があり、骨粗鬆症の予防、骨折リスク低下をもたらすことが知られており、腎移植患者においてもその有用性が検討されるべきと考えられる。

おわりに

腎移植患者の長期予後改善を図るためのアプローチにつき、特に蛋白尿と高血圧対策の面から概説した。蛋白尿、高血圧は密接に関連するとともに、心血管イベントの危険因子として重要である。その積極的治療は移植腎保護とともに心臓・脳血管障害による死亡をも抑制し、death with graft functionを減少させ、その点からも腎移植長期成績向上に寄与しうるものである。

文 献

1. Karthikeyan V, Karpinski J, Nair RC, Knoll G. The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2004 ; 4 : 262-269.
2. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, Roth D, Scandling JD, Singer GG. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11(Suppl 15) : S1-86.
3. Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HI. Arterial hypertension and renal allograft survival. *JAMA* 2000 ; 283 : 633-638.
4. Fernandez-Fresnedo G, Escallada R, Rodrigo E, De Francisco AL, Cotorruelo JG, Sanz De Castro S, Zubimendi JA, Ruiz JC, Arias M. The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplant patients. *Transplantation* 2002 ; 73(8) : 1345-1348.
5. Oka K, Imai E, Moriyama T, Akagi Y, Kyo M, Toki K, Kokado Y, Ando A, Hori M, Okuyama A, Takahara S. A clinicopathological study of IgA nephropathy in renal transplant recipients : beneficial effect of angiotensin converting enzyme inhibitor. *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15(5) : 689-695.
6. Takahara S, Moriyama T, Kokado Y, Hanafusa T, Yazawa K, Shi Y, Tanaka Y, Kojima Y, Tabata T, Imai E. Randomized prospective study of effects of benazepril in renal transplantation : An analysis of safety and efficacy. *Clin and Exp Nephrol* 2002 ; 6 : 242-247.
7. Omoto K, Tanabe K, Tokumoto T, Shimmura H, Ishida H, Toma H. Use of candesartan cilexetil decreases proteinuria in renal transplant patients with chronic allograft dysfunction. *Transplantation* 2003 ; 76(8) : 1170-1174.
8. Namba Y, Moriyama T, Kyo M, Oka K, Kokado Y, Shi Y, Imamura R, Ichimaru N, Okuyama A, Takahara S. Comparison of histopathological characteristics of allograft biopsy between responder and non-responder to anti-proteinuric effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor(ACEI). *Clin Transplant* 2004 ; 11(Suppl) : 29-33.
9. K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bp/index.htm
10. Lorenz M, Billensteiner E, Bodingbauer M, Oberbauer R, Horl WH, Haas M. The effect of ACE inhibitor and angiotensin II blocker therapy on early posttransplant kidney graft function. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : 1065-1070.