

特集：高血圧

〔Ⅱ. CKD における高血圧治療〕

# CKD 診療ガイド高血圧編—作成理念と考え方

木村玄次郎

## はじめに

日本腎臓学会からの発案で日本高血圧学会と共同で CKD 対策合同委員会を組織し活動するよう命じられた。そこで企画した事業の一つが、今回の「CKD 診療ガイド高血圧編<sup>1)</sup>」の作成である。「CKD 診療ガイド<sup>2)</sup>」を基本に、焦点を高血圧治療に絞り、日常臨床の現場で活用いただけるよう、できるだけ簡潔かつ具体的に記述してある。コンパクトに図表化したスライド集も同封しており、すでに講演会や勉強会などで活用いただいているものと期待している。

本編<sup>1)</sup>では、レニン・アンジオテンシン(RA)系抑制薬(ACE 阻害薬とアンジオテンシン受容体拮抗薬 ARB の総称)を中心とする降圧薬によって積極的に降圧すると同時に、蛋白尿を減少させることを目指す方針を明記した。これによって腎不全のリスクのみならず、心血管事故のリスク軽減につながると想定されるからである。したがって、CKD 患者を診療するにあたっては、定期的に蛋白尿を定量すると同時に、腎機能の推移を観察することが重要であることも強調してある。

高血圧疾患のなかで脳卒中や心疾患は減少に転じているにもかかわらず、腎不全だけは増加の一途を辿っている。これは、脳卒中や心疾患についてはリスク管理が徹底されつつあるのに対し、腎不全についてはリスクという考え方がなかったためとの反省がある。そこで、本編では CKD のリスクに注目して、降圧と同時に総合的なリスク軽減を推奨している。

## 降圧療法の意義

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ことを熟知することが基本である。

CKD では、濾過能の低下を補う目的で血圧が上昇する。したがって、高血圧は、合目的であり、腎臓にとっては好ましいように考えられがちである。事実、一昔前までは、血圧が高く初めて機能を発揮し得ているのだから、血圧を下げると腎機能を低下させてしまうという考え方が一般的であった。

しかし、糸球体にかかる血圧(圧力)が高くなり過ぎると、今度は、糸球体を構成している毛細血管の内皮細胞やそれを支えているメサンギウム細胞、上皮細胞などに負荷がかかることになる。短期的には濾過係数の低下を代償するという点では一見、好ましいように思われる糸球体血圧の上昇が、慢性的に持続すると糸球体の炎症過程を活性化させる。つまり CKD では、高血圧が腎機能をますます悪化させる悪循環を形成している。この考え方を糸球体高血圧学説と呼んでいる<sup>3)</sup>。以上のような理由から、たとえ短期的には腎の濾過機能を低下させることになったとしても、積極的降圧療法が、長期的な腎機能悪化を防止するうえで重要視される(図)<sup>1)</sup>。

したがって、CKD における降圧目標は 130/80 mmHg 未満であり、尿蛋白が 1g/日以上の場合には、さらに低い 125/75 mmHg 未満を目指すべきである。CKD にとって厳格な降圧が最終目標であるが、急激な降圧は腎機能を悪化させる危険がある。したがって、降圧薬を開始・増量・追加する場合には、1~2 週間程度腎機能の推移を観察し、急激な悪化がないことを確かめつつ、降圧目標を目指す。また、積極的降圧によって他臓器、特に脳や心臓への血流低

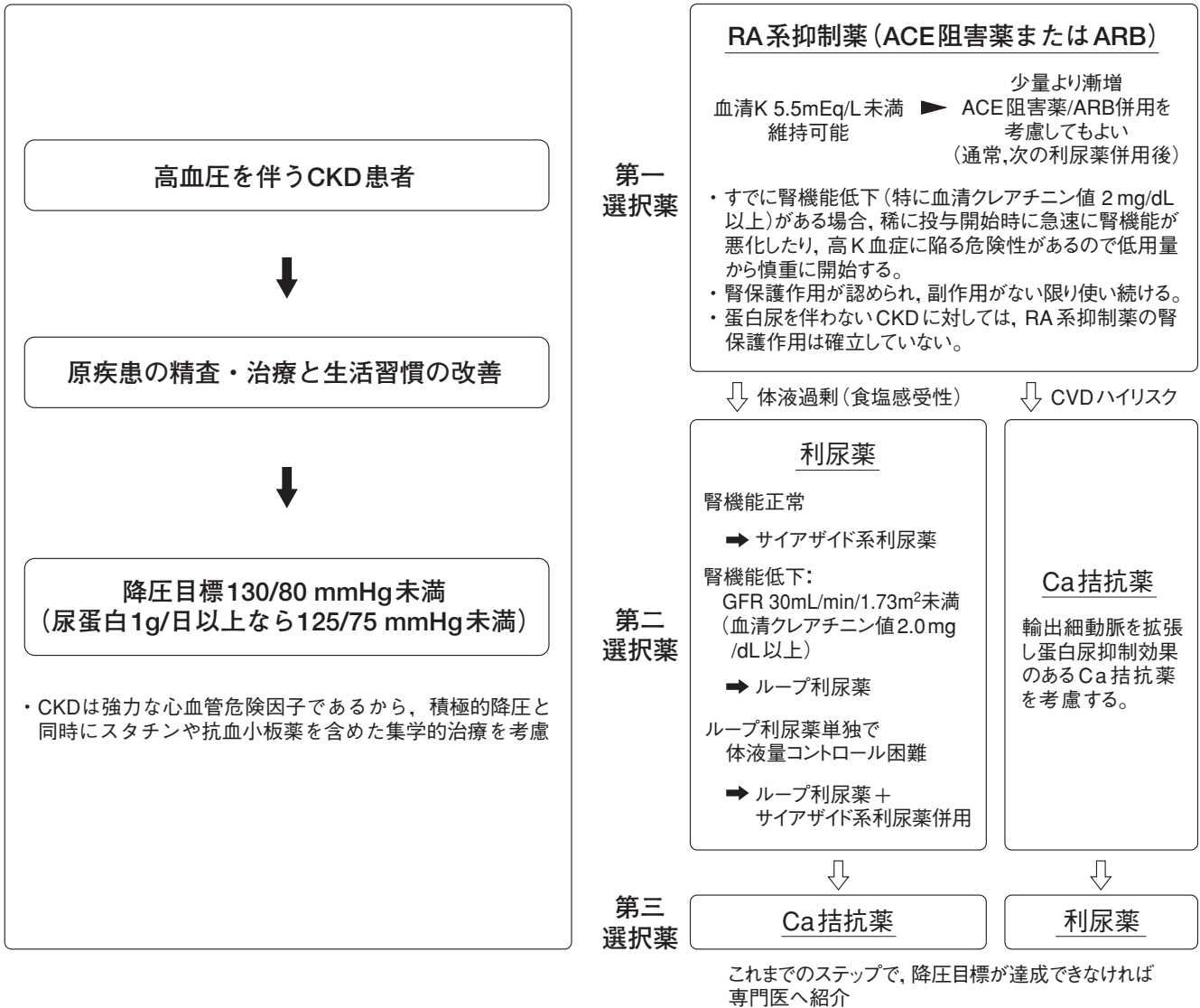


図 CKD における高血圧治療の進め方 (文献 1 より引用)

下を誘発していないか、立ちくらみや狭心症状の発現に注意する<sup>1)</sup>。

降圧薬が腎保護的に作用していれば、尿蛋白が減少することが多いので、尿蛋白 (g/gCr) を定量的に追跡し、降圧と同時に尿蛋白を減少させることを目指す。尿蛋白を減少させることは、腎保護のみならず心血管疾患 (CVD) の発症抑制にもつながる。CKD における降圧の意義は、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と同時に、CVD の発症・進展を抑制することにある<sup>1)</sup>。

**腎保護作用からみた第一選択薬**

糸球体にかかる負荷を軽減するためには、全身血圧では

なく、糸球体血圧を低下させる必要がある。たんぱく質摂取量を制限すると輸入細動脈を収縮させ、一方、RA系抑制薬は輸出細動脈を選択的に拡張させ、いずれも糸球体血圧を低下させる。そこで、その作用部位が糸球体の前に位置するのか、後ろに位置するのかにより、前者は腎糸球体前負荷軽減療法、後者は後負荷軽減療法と呼ばれる<sup>3)</sup>。

CKD を伴う高血圧例では、腎保護作用のエビデンスが確立している RA系抑制薬を第一選択薬とし、積極的に後負荷軽減療法を推進すべきである。糖尿病性腎症を例に考えると、1) 腎症未発症の時期に RA系抑制薬を投与すれば腎症発症を抑制する、2) 早期腎症期に RA系抑制を徹底すれば顕性腎症への移行を阻止～抑制する、あるいは腎症を消失させうる、3) 顕性腎症期に RA系を阻害すれば末期腎不

表 1 CKD の原疾患別にみた蛋白尿レベルと降圧療法の目安

原疾患	糸球体 血圧	尿蛋白* <sup>1</sup> (g/日)	降圧目標 (mmHg)	推奨降圧薬
糖尿病性腎症 糸球体腎炎	上昇	通常 1 g/日以上	125/75 未満* <sup>2</sup>	RA 系抑制薬
腎硬化症 多発性嚢胞腎 間質性腎障害	正常～低値	通常 1 g/日未満	130/80 未満	特に種類を問わない* <sup>3</sup>

糖尿病性腎症や糸球体腎炎では：

高血圧がなくとも腎保護のために RA 系抑制薬が使用されることがある。

蛋白尿を伴わない CKD に対する RA 系抑制薬の腎保護作用は確立していない。

\*<sup>1</sup>尿蛋白量 1 g/日の基準は大まかな目安

\*<sup>2</sup>糖尿病性腎症や糸球体腎炎でも尿蛋白が 1 g/日未満では、降圧目標 130/80 mmHg 未満で可

\*<sup>3</sup>尿蛋白が増加すれば糸球体血圧の上昇が推定されるので RA 系抑制薬による積極的降圧が望ましい。(文献 1 より引用)

全への進展を抑制する、ことが明らかにされている<sup>3)</sup>。

一方、Ca 拮抗薬はたんぱく質摂取制限とは反対に輸入細胞動脈優位に血管拡張させるため、糸球体血圧を上昇させることになり長期的には不利である。実際、AASK 試験でも RA 系抑制薬に比べ腎保護作用に劣ることが示されている<sup>4)</sup>。Ca 拮抗薬は積極的に降圧したときに限って全身血圧の低下に依存して腎保護作用が発揮されるのに対し、RA 系抑制薬では、全身血圧の低下とは無関係に腎保護作用が発揮されるという特徴がある<sup>4,5)</sup>。

### 治療アルゴリズム(図)<sup>1)</sup>

CKD の降圧目標を達成するには多剤併用を要することが多い。第一選択薬が RA 系抑制薬であるのは当然であるが、第二選択薬には利尿薬または Ca 拮抗薬が位置づけられている。体液貯留や食塩感受性が想定される場合は利尿薬を、冠動脈疾患などの心血管リスクが懸念されるときは Ca 拮抗薬を選択する(図参照)<sup>1)</sup>。利尿薬を投与すると糸球体濾過量が減少する結果、血清クレアチニン値は上昇することが多い。しかし、これは機能的に糸球体血圧が低下したことを反映しており、腎保護的に働いているはずである<sup>6)</sup>。事実、最近の GUARD 研究<sup>7)</sup>で、利尿薬併用では糸球体濾過量は減少するが蛋白尿は抑制され、腎症が消失する確率も Ca 拮抗薬併用より高いことが示された。

また、Ca 拮抗薬を投与する際には輸出細胞動脈を拡張し、蛋白尿減少効果の確認されている薬剤の投与を考慮するよう喚起したい<sup>1)</sup>。わが国で開発された Ca 拮抗薬にこのような特徴を備えたものが存在するが、海外からのエビデンス

が得られないだけにインパクトが小さい。しかし、その方向性は今後見守っていく必要がある。

### 降圧目標と原疾患、蛋白尿の程度(表 1)<sup>1,8)</sup>

具体的には、CKD の原疾患や蛋白尿のレベルによって糸球体血圧の上昇が存在するか否かを判定し、降圧目標を設定した適切な降圧薬を選択する図式を提案している(表 1)<sup>1,8)</sup>。つまり、糖尿病性腎症や糸球体腎炎のように、全身血圧に依存して糸球体血圧が上昇するような疾患(一般に尿蛋白量が多い)では、全身血圧を積極的に正常以下に、125/75 mmHg を目標に降圧すべきと理解される。したがって、RA 系抑制薬を中心とする積極的降圧が望ましい。これに対して、全身血圧に依存せず糸球体血圧が一定に自己調節されているような疾患(腎硬化症や多発性嚢胞腎、間質性腎障害；一般に蛋白尿は少量である)では、糸球体血圧は元来正常であるから、全身血圧は心血管事故を予防する目的で 130/80 mmHg 未満への降圧で十分であり、降圧薬の種類は問わない。ただし、尿蛋白が増加すれば糸球体血圧の上昇が推定されるので RA 系抑制薬による積極的降圧が望ましい。

### 長期的にみた腎保護作用獲得の捉え方(表 2)<sup>1)</sup>

降圧療法開始早期から腎保護作用を示唆する指標として、蛋白尿の減少と糸球体濾過量(GFR)の低下が有力視されている。治療開始早期、例えば 6 カ月以内の蛋白尿の減少と長期的にみた腎保護効果とが相関するとの報告が多

表 2 長期的にみた腎保護作用獲得を示唆する治療開始早期の所見

所見	治療開始後の時期	判定基準(治療前に比し)
蛋白尿減少	6 カ月以内	30 %以上減少
糸球体濾過量減少 (血清クレアチニン値上昇)	4 カ月以内	血清クレアチニン値にして 30 %までの上昇 (ベースのクレアチニン値 3 mg/dL 未満)

いずれも糸球体血圧の低下を反映(数値はおよその目安)

CKD 患者を診療するうえで、尿蛋白定量と腎機能の推移を観察することはきわめて重要

(文献 1 より引用)

表 3 CKD 発症・進行のリスクファクター

治療の可能性	リスクファクター
可能	<ul style="list-style-type: none"> <li>・高血圧</li> <li>・糖尿病, メタボリックシンドローム, 肥満, 脂質異常症</li> <li>・喫煙</li> <li>・代謝性因子(アシドーシス, 高リン血症, 貧血)</li> <li>・高たんぱく質摂取, 高食塩摂取</li> <li>・腎毒性の薬剤(特に NSAIDs), サプリメント</li> <li>・膠原病</li> <li>・尿路結石, 尿路感染</li> </ul>
不可能	<ul style="list-style-type: none"> <li>・CKD の家族歴</li> <li>・CVD(心血管疾患)の合併</li> <li>・高齢, 男性</li> <li>・片腎</li> <li>・低出生時体重</li> </ul>

い。早期の GFR の低下は、むしろ長期的にみると腎保護作用を意味する。蛋白尿減少や GFR 低下は、いずれも糸球体血圧の低下を反映しているため、結果として糸球体に対する負荷を軽減して、長期的にみれば、その後の進行速度を抑制する<sup>9)</sup>。

降圧療法(薬物, 生活習慣改善)にあたっては、リスクファクター(表 3)<sup>1)</sup>の総合的管理を念頭に置いた集学的治療を達成することが重要である。

## おわりに

CKD は、今や進行抑制ばかりか、早期であれば回復可能な疾患になってきた<sup>3,10,11)</sup>。その中心的な役割を果たしているのが RA 系抑制薬に基づいた降圧療法であることは言うまでもない。CKD では RA 系抑制薬を中心とした積極的降圧が推奨される。尿蛋白が減少することは、腎症が進行抑制されたのみならず心血管事故のリスクが軽減しているこ

とを示す。したがって、CKD 患者をフォローアップする際には、定量測定した尿蛋白と eGFR(推算糸球体濾過量)などによる腎機能の推移を観察することが重要である。

CKD 診療ガイド「高血圧編」やそれに付属するスライドキットが活用され、CKD の早期発見と早期治療に拍車がかかると同時に、末期腎不全への移行が確実に抑制される時代が近い将来訪れることを切望する。

## 文 献

1. 日本腎臓学会・日本高血圧学会編. CKD(慢性腎臓病)診療ガイド高血圧編. 東京:東京医学社, 2008.
2. 日本腎臓学会. CKD 診療ガイド. 日腎会誌 2008; 49: 755-870.
3. 木村玄次郎. 慢性腎臓病(CKD)合併高血圧—降圧薬選択と降圧目標. 日医雑誌 2008; 137: 1679-1684.
4. Contreras G, Greene T, Agodoa LY, et al; African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group Investigators. Blood pressure control, drug therapy, and kidney disease. Hypertension 2005; 45: 1119-1125.
5. 木村玄次郎. レニン・アンジオテンシン系の病態と治療—腎疾患と RAS. 日内会誌 2006; 95: 132-137.
6. Fukuda M, Kimura G. Diuretics should be used as the second-line agent in combination with RAS inhibitors in proteinuric patients with CKD. Kidney Int 2008; 74: 1358.
7. Bakris GL, Toto RD, McCullough PA, et al. Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD study. Kidney Int 2008; 73: 1303-1309.
8. 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. 東京:ライフサイエンス出版, 2009
9. Chugh AR, Bakris GL. Treatment of hypertension with chronic renal insufficiency or albuminuria. In: Izzo JL Jr, Sica DA, Black HR (eds), Hypertension Primer. The essential of high blood pressure: Basic science, population science, and clinical management, 4th ed, Texas: American Heart Association, 2008: 522-525.
10. 木村玄次郎. いま腎臓病の重要性を世に問い直す. 治療学 2007; 41: 113-117.
11. 木村玄次郎. 腎不全は寛解をめざす時代へ. 医学のあゆみ 2007; 222: 568-569.