

特集：高血圧

〔Ⅱ. CKD における高血圧治療〕

# CKD 合併高血圧患者における Ca 拮抗薬の有用性

森平雅彦\*<sup>1</sup> 菊池健次郎\*<sup>2</sup> 中川直樹\*<sup>3</sup> 藤野貴行\*<sup>3</sup>  
長谷部直幸\*<sup>3</sup>

## はじめに

本邦の末期腎不全患者数は増加の一途をたどり、日本透析医学会統計調査委員会の資料によると、2008 年末の時点で透析患者数は 27 万 5 千人に達し、医療経済に及ぼす影響はきわめて大きい。透析患者数の増加の抑制、さらには減少を目指すには、慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) の予防、進展防止、治癒を図ることが不可欠となる。さらに最近の疫学的な研究により、CKD (糸球体濾過量 < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> または / および微量アルブミン尿) の存在が、末期腎不全への進展のみならず末期腎不全到達前における心血管病発症およびそれに起因する死亡の独立した危険因子であることが明示されている。したがって、これらを阻止するためには日常診療上、腎機能として推算糸球体濾過量 (eGFR) を活用した病早期からの腎機能の定量的な評価とその保持、CKD のマーカーでもあり腎機能増悪因子である尿蛋白 (尿中アルブミン排泄量 : UAE) の減少を図ることが重要となる。同時に、CKD に高率に合併し、心血管病発症の重大な危険因子であり、CKD の発症・進展・増悪因子である高血圧の厳格な管理が必須となる。これらを目的とした治療法としてレニン・アンジオテンシン (RA) 系阻害薬と Ca 拮抗薬、利尿薬の併用を中心とした降圧療法の有用性が大規模臨床試験により実証されている。2009 年 1 月 16 日に改訂、発行された、日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン 2009 年版」(JSH2009)<sup>1)</sup> で、CKD 合併高血圧治療の第一選択薬はアンジオテンシン変換酵素

(ACE) 阻害薬およびアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) とされており、降圧目標値は診察室血圧で 130/80 mmHg (家庭血圧値では 125/75 mmHg) 未満とされている。しかしながら CKD 合併高血圧では、通常、RA 系阻害薬のみで降圧目標を達成するのは困難で、利尿薬や Ca 拮抗薬の 2 剤ないし 3 剤の併用を必要とすることが少なくなく、JSH2009 では、これらの併用による降圧目標の達成を強く勧告している (図 1)<sup>1)</sup>。Ca 拮抗薬は降圧効果に最も優れ、心血管イベントの発症抑制効果のエビデンスが蓄積されている薬剤である。そこで本稿では、CKD 合併高血圧における Ca 拮抗薬の RA 系阻害薬との併用を含めた有用性について、エビデンスを示しながら概説する。

## CKD 合併高血圧の降圧の意義

Bakris らは多くの臨床試験をメタ解析し、降圧のレベルの増大とともに年当たりの糸球体濾過率 (GFR) の低下が低減することを示している<sup>2)</sup>。一方、米国の 112 万人を対象に 2.84 年追跡したコホート研究<sup>3)</sup> および約 28,000 人を 5 年間追跡した研究<sup>4)</sup> では、GFR が 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満では、GFR が低下するにつれて心筋梗塞や脳卒中などの心血管病 (cardio-vascular disease : CVD) の発症が加速度的に増加することが示され、心腎 (腎心) 連関なる概念として広く知られるようになった。したがって、CKD 合併高血圧患者の適正管理の意義は、末期腎不全への進展や透析の回避のみならず、CVD の発症予防、進展、および死亡の抑制にあることを十分認識する必要がある。

## Efficacy of calcium channel blocker in hypertensive patients with chronic kidney disease

\*<sup>1</sup> 恵み野病院腎高血圧・糖尿病内科

\*<sup>2</sup> 北海道循環器病理事・恵み野病院顧問・旭川医科大学名誉教授

\*<sup>3</sup> 旭川医科大学内科学講座 循環・呼吸・神経病態内科学分野

## Ca 拮抗薬の特徴と種類

Ca<sup>2+</sup>チャネルは現在 4 種類 (L, T, N, P 型) が明らかに

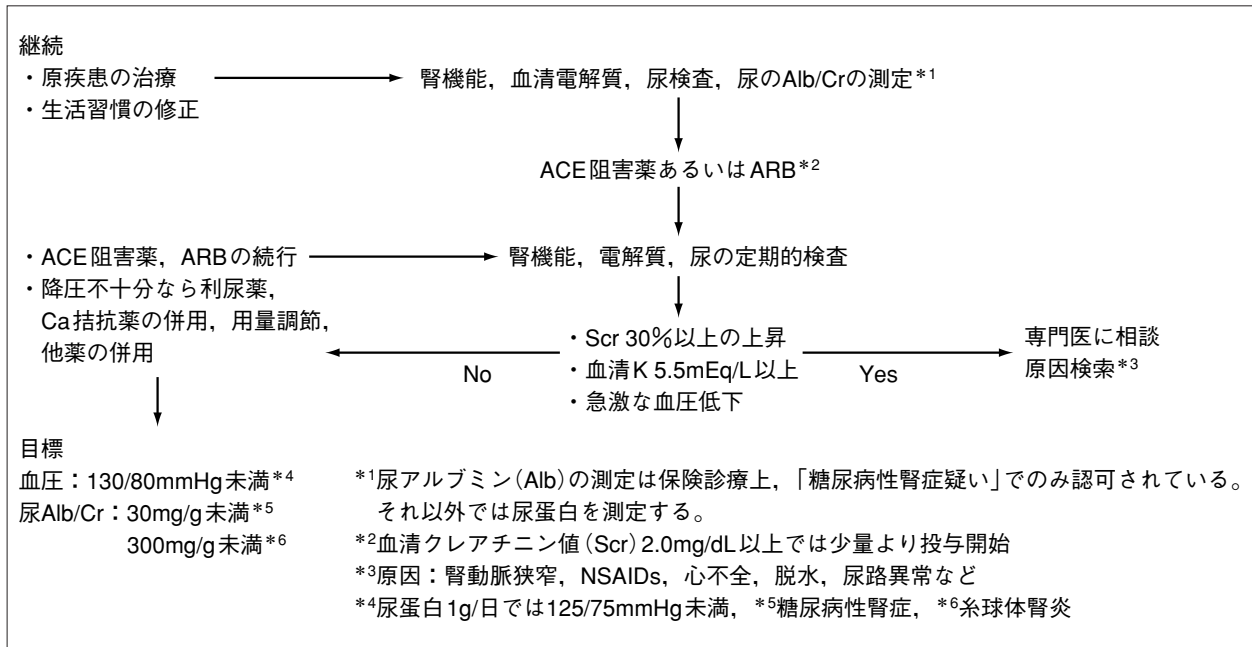


図 1 CKD を合併する高血圧の治療計画(文献 1 より引用)

されており、血管平滑筋への作用が最も強い L 型 Ca チャネルの遮断薬は、強力な血管拡張作用・降圧作用を有し、現状では最強の降圧薬とされている。また本剤は、脳・冠・腎・末梢臓器の血流増加、保持作用を有するため、CKD を含む CVD や臓器障害合併例、高齢者にも良い適応となり、なかでも長時間作用型(降圧効果が強い)の反射性交感神経増加作用のない薬剤が臨床試験の結果からも望ましいとされている。T 型 Ca チャネル拮抗作用を有する薬剤では、腎糸球体輸出細動脈拡張作用を併せ持ち、糸球体内圧を低下させ、蛋白尿減少・腎保護効果に優れているとされる<sup>5)</sup>。最近、交感神経終末からのノルエピネフリン放出を抑制する N 型 Ca チャネル拮抗作用を有する Ca 拮抗薬シルニジピンがこれを持たない薬剤に比べ、尿蛋白減少効果に優れているとのわが国からの CARTER 試験の成績が発表され、注目されている<sup>6)</sup>。さらに最近、Ca 拮抗薬には臨床用量でアルドステロン刺激によるミネラルコルチコイド受容体活性化を抑制する作用があり、この作用が Ca 拮抗薬の種類により異なることが報告され<sup>7)</sup>、これと Ca 拮抗薬の種類による腎保護を含めた臓器保護効果の差異の有無が注目されている。

### Ca 拮抗薬の降圧と CVD 抑制の有用性

高血圧治療における心血管イベント発症抑制に最も重要なことは、降圧薬の種類によらない降圧効果の大きさであ

ることが<sup>8)</sup>、大規模臨床試験のメタ解析により明示されている<sup>8)</sup>。一方、腎保護効果については、ACE 阻害薬や ARB などの RA 系阻害薬は腎糸球体輸出細動脈を拡張させ、糸球体内圧を下げ、全身血圧に依存しない腎保護を発揮するとされてきた<sup>9)</sup>。しかし、RA 系阻害薬の蛋白尿減少効果は降圧効果が勝るほど大きいことが最近のメタ解析により明示されている(図 2)<sup>10)</sup>。また、RA 系阻害薬単独療法のみで十分な降圧レベルと心血管イベントの抑制を達成することが困難で、Ca 拮抗薬や利尿薬などの高率な併用が不可欠なことも種々の大規模臨床試験により示されている<sup>11)</sup>。ALL-HAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)<sup>12)</sup>において、二次エンドポイントであるが、脳卒中が Ca 拮抗薬アムロジピンでは利尿薬トログリダゾンに比し 7%の相対リスクの減少が得られたが、ACE 阻害薬リシノプリルは利尿薬よりも 15%ものイベント発症増加が認められている。そして、その際の GFR 保持効果は Ca 拮抗薬が利尿薬や ACE 阻害薬をしのぎ最も良好であることが明示されている。ハイリスク高血圧患者を対象に、Ca 拮抗薬アムロジピンと ARB バルサルタンの予後改善効果を比較検討した VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation)<sup>13)</sup>では、バルサルタンに比し、アムロジピンがより早期から速やかで有意に大きな降圧効果を示した。そして、一次エンドポイントである心不全を含む複合心血管イベントは同等であったが、二次エンドポイントである心筋梗塞や脳卒中の試験期間早期の発症

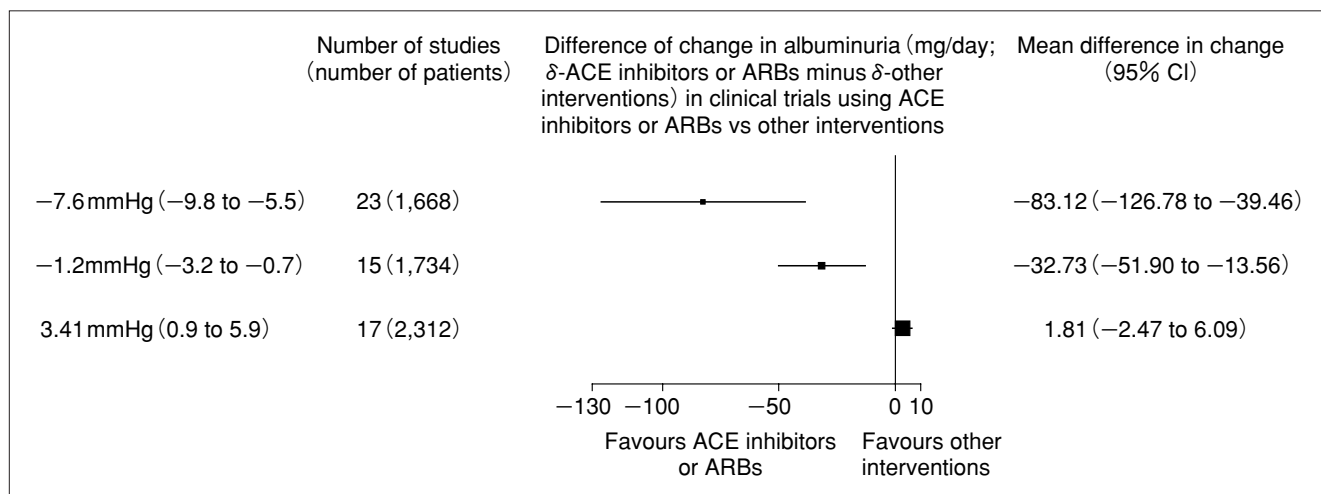


図 2 アルブミン尿抑制と降圧の関係(文献 10 より引用)

リスクは降圧効果に勝ったアムロジピン群が有意に優れている, すなわち, Ca 拮抗薬の優れた降圧効果と CVD 抑制効果が明らかにされた。

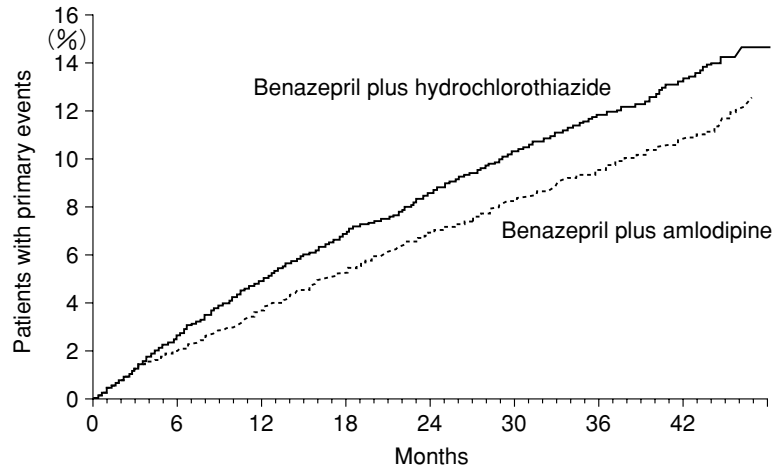
### RA 系阻害薬と Ca 拮抗薬の併用療法の有用性

CKD を伴う高血圧患者の降圧目標は 130/80(家庭血圧で 125/75)mmHg 未満, 1 日尿蛋白排泄量が 1 g 以上では 125/75(家庭血圧 120/70)mmHg とされている。この降圧目標の達成は容易ではなく, JSH2009 でも強調しているように, RA 系阻害薬と Ca 拮抗薬, 利尿薬の 3 剤を中心にした併用が不可欠となる。JSH2009 や CKD 診療ガイド高血圧編<sup>14)</sup>では, 第一選択薬は RA 系阻害薬, 第二選択薬は体液過剰(食塩感受性)例では利尿薬, CVD ハイリスク症例では Ca 拮抗薬の選択が勧められているが, CKD 患者は両者を併せ持つことが特徴である。この際の第二選択薬の選択に参考になるエビデンスを以下に紹介する。

ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through COMbination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension)<sup>15)</sup>は, ハイリスク高血圧患者に対する Ca 拮抗薬アムロジピン+ACE 阻害薬ベナゼプリル配合剤投与と利尿薬ヒドロクロロチアジド+ACE 阻害薬ベナゼプリル配合剤投与の無作為, 二重盲検比較試験である。血圧は Ca 拮抗薬配合剤, 利尿薬配合剤の両群で良好に低下した。30 カ月後の血圧値は, 有意に Ca 拮抗薬配合剤群で降圧効果が大きく, 一次エンドポイントである心血管死と心血管イベントの発症リスクは利尿薬配合剤群に比し, Ca 拮抗薬配合剤群で 20%有意に低率で, Ca 拮抗薬配合剤群にお

けるより優れた CVD 抑制効果が示された(図 3)。われわれが行った Nice-Combi (Nifedipine and Candesartan Combination) study<sup>16)</sup>では, ARB カンデサルタンの単独増量投与とカンデサルタン+Ca 拮抗薬ニフェジピン CR<sup>®</sup> 併用投与の二重盲検試験による降圧効果と尿中微量アルブミン排泄量(UAE)に及ぼす効果についての検討が行われた。ニフェジピン CR<sup>®</sup> 併用群はカンデサルタン増量群に比較して有意に収縮期, 拡張期血圧および脈圧の低下度が大きかった。また, UAE はニフェジピン CR<sup>®</sup> 併用群においてのみ有意に大きく減少することが示され(図 4), 試験終了時の UAE と収縮期血圧の間には両群ともに有意な正の相関が認められた。この成績は, 前述したメタ解析の成績<sup>10)</sup>とも一致し, JSH 2009 でも強調している RA 系阻害薬と Ca 拮抗薬, 利尿薬の併用による厳格な降圧の重要性を改めて確認するものと言えよう。

一方, GUARD (GaUging Albuminuria Reduction with lotrel in Diabetic patients with hypertension)<sup>17)</sup>は, 高血圧を合併した UAE が認められる 2 型糖尿病患者において ACE 阻害薬ベナゼプリル+Ca 拮抗薬アムロジピンの併用とベナゼプリル+サイアザイド系利尿薬ヒドロクロロチアジドの併用における, 1 年間の降圧および UAE 改善効果が無作為, 二重盲検比較の非劣勢性を検証した試験である。降圧効果は拡張期血圧で利尿薬併用群に比し, Ca 拮抗薬併用群が 2 mmHg 有意に大きいが, 一次エンドポイントである UAE の減少は利尿薬併用群で有意に強いことが示された。しかしこの際の GFR の変化をみると, Ca 拮抗薬併用群の -2.03 mL/min に比べ, 利尿薬併用群では -13.64 mL/min と有意に利尿薬併用群で GFR の低下度の大きいことが明



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Benazepril plus amlodipine	5,512	5,317	5,141	4,959	4,739	2,826	1,447		
Benazepril plus hydrochlorothiazide	5,483	5,274	5,082	4,892	4,655	2,749	1,390		

図 3 一次エンドポイントの Kaplan-Meier 曲線(文献 15 より引用)

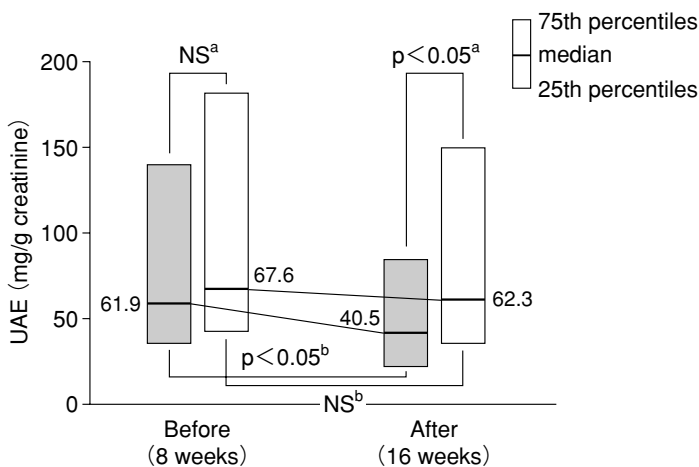


図 4 尿中アルブミン排泄量(UAE)の変化

■併用群 n=49, □増量群 n=52

(文献 16 より引用)

らかにされた。つまり、1年間の成績ではあるが、利尿薬併用群では GFR の低下(糸球体濾過アルブミン量の減少)が UAE に寄与した可能性が想定され、これは真の腎保護効果とは言い難いように思われる。これらの成績を総合すると、RA 系阻害薬と Ca 拮抗薬、あるいは利尿薬の併用のいずれが腎保護効果に優れているかは ACCOMPLISH のサブ解析を含めた今後の年余にわたる検討結果に待つ必要があると考えられる。一方、心血管イベントの抑制効果は、現時点では Ca 拮抗薬の併用が優れている可能性の強いことが示唆されたと言えよう。

## おわりに

Ca 拮抗薬は単独での腎保護効果は RA 系阻害薬に勝ることはないが、RA 系阻害薬との併用は降圧効果、CVD の抑制の面で優れていることは明らかで、CKD 合併高血圧患者の不可欠の治療法と言えよう。

## 文献

1. 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
2. Bakris GL, Williams SM, Dworkin L, et al; National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-661.
3. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305.
4. Keith DS, Nichols GA, Cullion CM, et al. Longitudinal follow up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 200; 164: 659-663.
5. Ishimitsu T, Kameda T, Akashiba A, et al. Efonidipine reduces proteinuria and plasma aldosterone in patients with glomerulonephritis. *Hypertens Res* 2007; 30: 621-626.
6. Fujita T, Ando K, Nishimura H, et al; CARTER Study Group. Antiproteinuria effect of the calcium channel blocker cilnidipine added rennin angiotensin inhibition in hypertensive patients with chronic renal disease. *Kidney Int* 2007; 72: 1543-1549.
7. Dietz JD, Du S, Dolten CW, et al. A number of marketed dihydropyridine calcium channel blockers have mineralocorticoid

- receptor antagonist activity. *Hypertension* 2008 ; 51 : 742-748.
8. Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, Kostis J, et al ; Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration. Blood pressure dependent and independent effects of agents that inhibit the rennin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007 ; 25 : 951-958.
  9. Ruggenti P, Perna A, Loriga G, et al ; REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2) : multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2005 ; 365 : 939-946.
  10. Casas J, Chua W, Lonkogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the rennin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes : systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005 ; 366 : 2026-2033.
  11. Brenner BM, Cooper ME, 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.
  12. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, et al ; ALLHAT Collaborative Research Group. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005 ; 165 : 1401-1409.
  13. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine : the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004 ; 363 : 2022-2031.
  14. CKD 診療ガイド作成ワーキンググループ. CKD 診療ガイド, 日本腎臓病学会, 2007.
  15. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al ; Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 2417-2428.
  16. Hasebe N, Kikuchi K ; NICE Combi Study Group. Controlled-release nifedipine and candesartan low dose combination therapy in patients with essential hypertension : the NICE Combi (Nifedipine and Candesartan Combination) Study. *J Hypertens* 2005 ; 23 : 445-453.
  17. 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.