

血圧コントロールが腎機能低下に及ぼす影響と尿蛋白との関係—JSH2014 の有用性を検証

水書祐美子*¹ 丸山寿晴*² 浜田寛昭*² 丸山高史*³
里村厚司*⁴ 川本進也*⁵ 須藤祐司*²

Association of blood pressure control effects on renal impairment with urinary protein: a study on the validity of the Japanese Society of Hypertension Guidelines for Management of Hypertension 2014

Yumiko MIZUKAKI*¹, Toshiharu MARUYAMA*², Hiroaki HAMADA*², Takashi MARUYAMA*³,
Atsushi SATOMURA*⁴, Shinya KAWAMOTO*⁵, and Yushi SUDO*⁶

*¹ Department of Pharmacy, *² Department of Internal Medicine, Kasukabe Kisen Hospital, Saitama,

*³ Division of Nephrology, Hypertension and Endocrinology, Department of Medicine,

*⁴ Department of Laboratory Medicine, Nihon University School of Medicine, Tokyo,

*⁵ Department of Nephrology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital, Saitama, Japan

要 旨

背景・目的:慢性腎臓病(CKD)の進行は、心血管疾患の発症、透析導入者の増加をもたらす。CKDの早期発見・治療のため、一般的な検査項目を用いて血圧コントロールが腎機能低下に及ぼす影響を検討し、高血圧治療ガイドライン 2014(JSH2014)が示す CKD 患者の降圧目標の有用性について検証した。

対象・方法:春日部嬉泉病院外来に 24 カ月以上定期的に通院している患者のうち、血清クレアチニン(Cr)値 1.2 mg/dL 以上を示す 67 例。観察開始時、6、12、18、および 24 カ月の診察室血圧を平均して 2 年間の平均血圧とし、JSH2014 の降圧目標を達成しているか否かで腎機能低下の速度を比較した。

結 果:糖尿病有病者では、降圧目標を達成しているか否かで腎機能低下速度に有意な差がみられた。一方、糖尿病非合併者では、目標達成者で腎機能低下を抑える傾向がみられたものの、非達成者と比べ有意な差ではなかった。

結 論:CKD 患者にとって血圧コントロールは不可欠である。特に糖尿病有病者においては、JSH2014 の示す降圧目標値未満に血圧を保つことで、腎機能低下速度を大きく遅らせることができる。

Background and objective: Progression of chronic kidney disease (CKD) leads to the onset of cardiovascular diseases and an increase in the number of patients requiring dialysis initiation. In order to promote the early detection and treatment of CKD, we assessed the effects of blood pressure control on renal impairment based on common test items and verified the usefulness of the target blood pressure for patients with CKD described in the Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension in 2014 (JSH 2014).

Subjects and methods: Among patients who had been regularly visiting the outpatient clinic of Kasukabe Kisen Hospital for 24 months or more, 67 with a serum creatinine level of 1.2 mg/dL or higher were included in this study. Clinical blood pressure measurements obtained at the start of follow-up and at 6, 12, 18, and 24 months

*¹ 春日部嬉泉病院薬剤部, *² 同 内科, *³ 日本大学医学部内科学系腎臓・高血圧内内分泌内科学分野, *⁴ 同 臨床検査医学分野,

*⁵ 獨協医科大学越谷病院腎臓内科

(平成 28 年 4 月 12 日受理)

were averaged to serve as the 2-year mean blood pressure, and the progression rates of renal impairment were compared between patients achieving and those not achieving the target blood pressure of the JSH 2014.

Results: Among the diabetic patients with CKD, significant differences in renal impairment progression rates were observed between those achieving and those not achieving the target blood pressure. Among the non-diabetic patients with CKD, those achieving the target blood pressure tended to show slower progression of renal impairment, but their progression rates were not significantly different from those of the patients not achieving the target blood pressure.

Conclusion: Blood pressure control is essential for patients with CKD. In patients with diabetes mellitus, the progression rates of renal impairment can be substantially reduced by maintaining blood pressure below the target blood pressure described in the JSH 2014.

Jpn J Nephrol 2016 ; 58 : 1083-1087.

Key words : CKD, renal impairment, blood pressure, urinary protein, JSH2014

背景・目的

わが国の高血圧有病者は推計約 4,300 万人^{1,2)}ともいわれ、高血圧は心血管疾患(CVD)発症に及ぼす最大のリスク因子である³⁾。また、慢性腎臓病(CKD)の合併によりそのリスクはさらに引き上げられることも周知の事実である^{2,4)}。近年もなお増加の一途をたどる透析患者数は社会問題と言わざるを得ない。このように、CKD 治療の重要性は明らかであり、高血圧治療ガイドライン 2014(JSH2014)においては CKD 患者の降圧目標について明記し、警鐘を鳴らしている。しかしながら、特殊な検査値での評価は CKD の早期発見に寄与しないとわれわれは考え、一般的な診療で行われる簡易検査と最小限の降圧という観点から、JSH2014 が掲げる CKD 患者における降圧目標の有用性を実証することを試みた。

対象と方法

2012 年 2 月から 2014 年 11 月までに春日部嬉泉病院に 24 カ月以上定期的に通院し、血圧測定、血液検査および尿検査を実施している患者のうち、血清クレアチニン値(serum creatinine : Cr) 1.2 mg/dL 以上を示す 67 例を対象とした。対象期間中に CVD を発症した者、急性腎機能障害者、抗癌薬服用中の者、および通院間隔が 7 カ月以上空く者は対象外とした。

対象患者 67 例の背景を Table 1 に示した。

なお、Cr で選別した理由は、Cr は一般的な検査項目であり専門医でなくとも評価しやすいため、また 1.2 mg/dL 以上とした理由は、CKD の定義である推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate : eGFR) < 60 mL/分/1.73 m² 未満を年齢、性別に関係なくほぼ満たしているためで

ある。

対象患者の 2 年間の平均血圧は、観察開始時、6, 12, 18, および 24 カ月時点の診察室血圧を収縮期、拡張期ともにそれぞれ平均して導き出した。また、腎機能の指標には、Cr 値より eGFR のほうが評価しやすいと考え、日本人の eGFR 推算式⁵⁾

男性 : eGFR (mL/分/1.73 m²) = 194 × Cr - 1.094 × 年齢 - 0.287

女性 : eGFR (mL/分/1.73 m²) =

194 × Cr - 1.094 × 年齢 - 0.287 × 0.739

Table 1. Patient characteristics

The number of patients	67 (55 men and 12 women)
Age (years)	64.25 ± 13.48
Blood pressure (mmHg)	systolic : 127.47 ± 16.64 diastolic : 70.58 ± 11.08
Serum creatinine (mg/dL)	1.75 ± 0.75
GFR classification	G3a: 16, G3b: 33, G4: 14, G5: 4
Urinary protein	(-): 7, (±): 12, (+): 15, (2+): 33
Primary disease	
Diabetic nephropathy	20
Nephrosclerosis	17
Chronic glomerulonephritis (including immunoglobulin A nephropathy and antineutrophil cytoplasmic antibody-associated nephritis)	22
Polycystic kidney disease	1
Gouty nephropathy	4
Others	3
Antihypertensive drug	
Angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers	9/39
Calcium antagonists	36
Diuretics	23
β blockers	14
α blockers	5
No treatments	7

により算出して用い、観察開始時と 24 カ月後の eGFR の差を eGFR の変化量とした。尿蛋白は 24 カ月間に検出された尿蛋白定性反応のうち、最も蛋白量の多いデータを用いた(一過性高値は除く)。また、尿アルブミン量の測定は糖尿病のみの保険適用のため一般的とはいえ、本研究では用いていない。

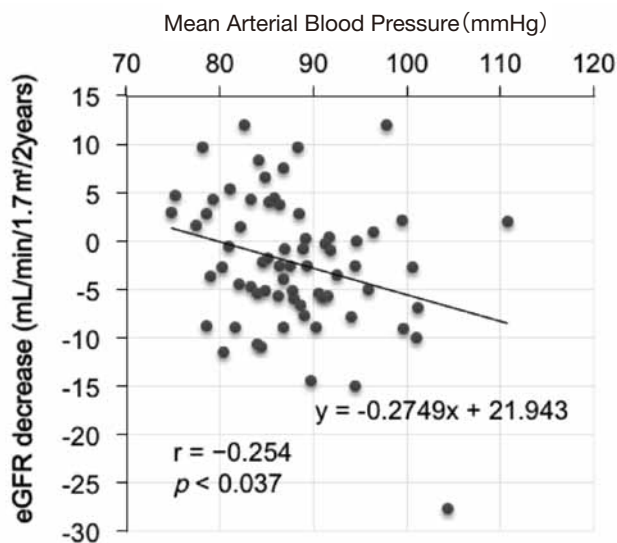


Fig. 1. Association between eGFR decrease and mean arterial blood pressure over 2 years

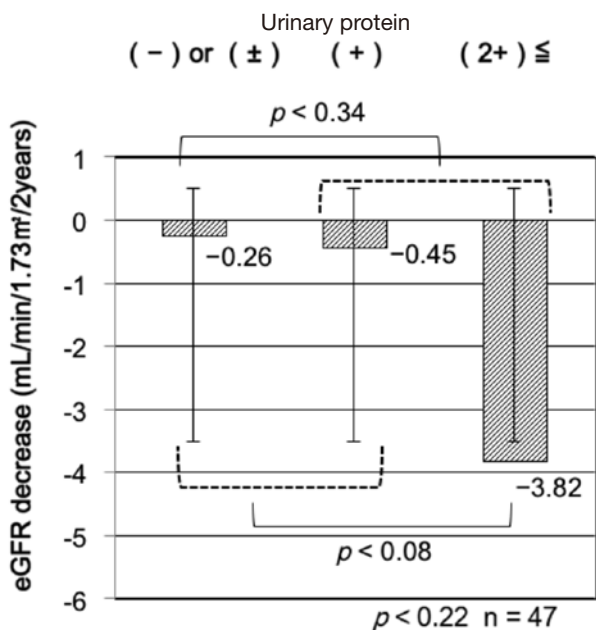


Fig. 2. Association between eGFR decrease and urinary protein over 2 years in non-diabetic patients with CKD

統計解析には IBM SPSS Version 22.0 を使用した。結果はすべて mean ± SD で示し、2 群間の相関は Mann-Whitney U 検定により、3 群間の相関は Kruskal-Wallis 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

収縮期、拡張期それぞれの平均血圧から、さらに平均動脈圧〔拡張期血圧 + (収縮期血圧 - 拡張期血圧) ÷ 3〕を求め、eGFR の変化量との関係における相関性を Fig. 1 に示す。

平均動脈圧と eGFR は $r = -0.254$ と緩やかな負の相関を示した。これにより対象患者群では、2 年間の平均動脈圧が低いほど eGFR の低下が抑えられる傾向にあることがわかる。

次に、全 67 例を尿蛋白定性ごとに (-) or (±), (+) および (2+) 以上の 3 群に分けて 2 年間の eGFR 変化量の平均を求めた。糖尿病非合併者群は Fig. 2 に、糖尿病有病者群を Fig. 3 に示す。

糖尿病非合併者において、eGFR の変化は蛋白尿 (-) or (±) の群で (-0.26 ± 6.88) , (+) の群で (-0.45 ± 4.21) , (2+) 以上の群では (-3.82 ± 5.69) であり、(2+) 以上群で eGFR は大きく低下した。

糖尿病有病者では、eGFR の変化は蛋白尿 (-) or (±) の群で (4.14 ± 5.10) , (+) 群で (2.47 ± 2.10) , (2+) 以上の群では (-8.43 ± 7.39) であり、(2+) 以上の群で有意に低下し、ま

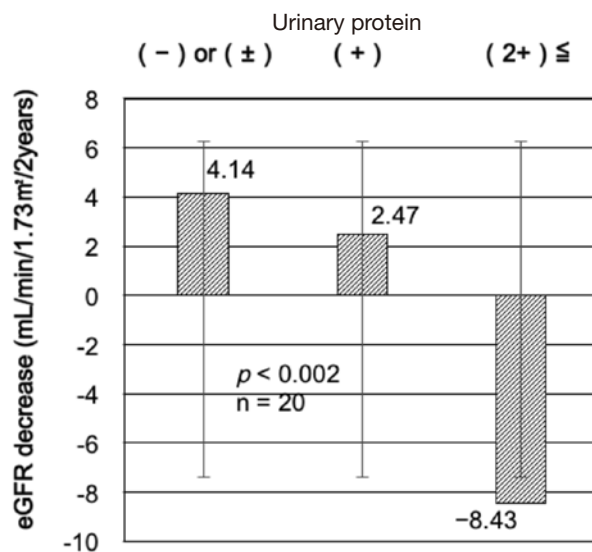


Fig. 3. Association between eGFR decrease and urinary protein over 2 years in diabetic patients with CKD

Table 2. Target blood pressure for patients with CKD

		Target blood pressure
Diabetes (+)		< 130 / 80 mmHg
Diabetes (+)	Urinary protein (+)	< 140 / 90 mmHg
Diabetes (-)	Urinary protein (-)	< 130 / 80 mmHg

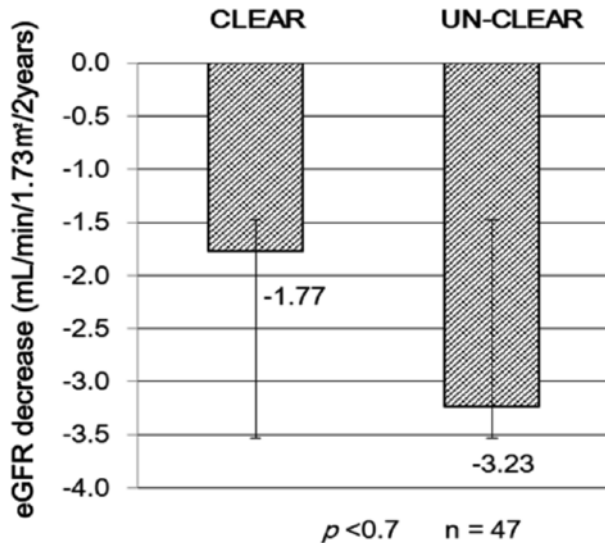


Fig. 4. The decrease in renal function in non-diabetic patients who achieved blood pressure goal and those who did not

た(-)or(±)と(+)の群では改善がみられた。

JSH2014の降圧目標を達成しているか否かの評価において、本論文では尿蛋白定性(+)以下を蛋白尿なし、(2+)以上を蛋白尿ありとした。その理由としては、尿蛋白定性ごとのeGFR低下量において、Fig. 2で示したように(-)(±)(+)と(2+)の分類では $p < 0.08$ 、(-)(±)と(+) (2+)の分類では $p < 0.34$ であったこと、また2年間の蛋白尿定性において一度(+)となれば(+)と判定しているが、(-)(±)(+)は可逆的に変化する傾向がみられ、(2+)以上ではほぼ不可逆的であったことによる。

Table 2にJSH2014に準じた降圧目標の判定基準を示す。降圧目標のうち、収縮期および拡張期のどちらか一方でも目標値以上になっている場合には、未達成群と判定した。降圧目標達成群と未達成群の2年間のeGFR変化量を、糖尿病非合併者群はFig. 4に、糖尿病有病者群をFig. 5に示す。

糖尿病非合併者では、達成群(-1.77 ± 6.12)のほうが未達成群(-3.23 ± 5.06)に比べeGFRの低下は抑えられたが、有意差はなかった。また、尿蛋白(+)を陽性としデータ分

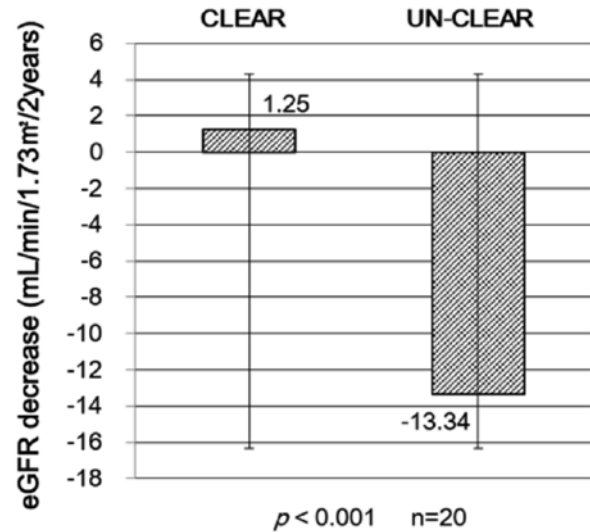


Fig. 5. The decrease in renal function in diabetic patients who achieved blood pressure goal and those who did not

析した結果は、達成群(-1.29 ± 6.26)、未達成群(-2.38 ± 4.43)、 $p < 0.97$ であり、有意差はなかった。

糖尿病有病者では、達成群(1.25 ± 5.27)は未達成群(-13.34 ± 6.59)と比較し有意にeGFRの低下が抑えられた。

考 察

本研究は被検者数67例と小規模研究ではあるが、平均動脈圧が低いほど腎機能の低下が抑えられる傾向が示されたことで、CKD患者における血圧コントロールの有用性が裏付けられた。

JSH2014が掲げているCKD患者の降圧目標は、糖尿病有病者で130/80 mmHg未満、糖尿病非合併者で蛋白尿陽性の場合130/80 mmHg未満、蛋白尿陰性の場合140/90 mmHg未満である。本研究において降圧目標を達成している患者群は未達成群と比較して腎機能の低下が抑えられる傾向がみられた。特に糖尿病有病者においては、降圧目標未達成者に急速な腎機能低下がみられるのに対し、達成者は改善傾向を示した。

このようなことから、JSH2014に示されているCKD患者の降圧目標は、達成することで腎機能の低下を抑えることが期待できる有用なものであることが実証された。

また尿蛋白の面からの観察では、Ishani⁶⁾によると尿蛋白(2+)以上で顕著な末期腎障害の発症を示した。本研究においても(2+)以上で腎機能の低下は著しいことが示され、尿蛋白は(+)までに抑えておくことに大きな意義があると考

えられる。

JSH2014では「尿蛋白(+)の場合は、腎保護とCVD抑制の観点から130/80 mmHg未満を降圧目標とする」としている。本研究では尿蛋白の(-)~(+)間で腎機能の低下に差がなかったため、(+)までを尿蛋白陰性とし、降圧目標を140/80 mmHg未満としているが、目標達成者において明らかな腎保護効果がみられ、尿蛋白の判定を厳しくしたことを考慮すれば、JSH2014の内容を十分に後押しするかたちとなった。

結 語

CKD患者にとって血圧コントロールは不可欠である。特に、糖尿病有病者においてはJSH2014の示す降圧目標を達成するか否かで、腎機能低下速度が大きく変わることが示唆された。

よってわれわれは、CKD患者はJSH2014の降圧目標を積極的に取り入れることが望ましいと結論づけた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 三浦克之. 厚生労働省科学研究費補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業「2010年国民健康栄養調査対象者の追跡開始(NIPPON DATA2010)とNIPPON DATA80/90の追跡継続に関する研究」. 平成24年度総括・分担研究報告, 2013.
2. Miura K, Nagai M, Ohkubo T. Epidemiology of hypertension in Japan: where are we now? *Circ J* 2013; 77: 2226-2231.
3. Ikeda N, Saito E, Kondo N, Inoue M, Ikeda S, Satoh T, Wada K, Stickley A, Katanoda K, Mizoue T, Noda M, Iso H, Fujino Y, Sobue T, Tsugane S, Naghavi M, Ezzati M, Shibuya K. What has made the population of Japan healthy? *Lancet* 2011; 378: 1094-1105.
4. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. Blood pressure and end stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13-18.
5. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009; 53(6): 982-992.
6. Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1444-1452.