

—臨床医のために—

## 慢性腎臓病合併例の高血圧治療

内海 甲一 平間 章郎 上田 佳恵 三井亜希子  
金子 朋広 飯野 靖彦 片山 泰朗

日本医科大学大学院医学研究科神経・腎臓・膠原病リウマチ学

## Management of Hypertension in Patients with Chronic Kidney Disease

Kouichi Utsumi, Akio Hirama, Kae Ueda, Akiko Mii,  
Tomohiro Kaneko, Yasuhiko Iino and Yasuo Katayama

Department of Neurological, Nephrological, and Rheumatological Science, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

## Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is defined by two criteria. One criterion is abnormal renal function or morphology, especially proteinuria. A second criterion is an estimated glomerular filtration rate (eGFR) less than 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> calculated with the serum creatinine concentration. CKD is classified on the basis of eGFR from stage 1 to stage 5. CKD is a common cause of cardiovascular disease (CVD). CVD is a major cause of morbidity and mortality in patients with CKD. Management of hypertension in patients with CKD aims to prevent CVD and provide renoprotection. First-line agents for controlling blood pressure are inhibitors of the renin-angiotensin system: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers. These agents are superior to other classes of antihypertensive agents in reducing the amount of urinary protein and in preserving renal function. In CKD, the target blood pressure is less than 130/80 mmHg, and 125/75 mmHg, if the amount of urinary protein is more than 1 g/day. To achieve the target blood pressure, other classes of antihypertensive agents, such as diuretics and calcium channel blockers, should also be administered.

(日本医科大学医学会雑誌 2010; 6: 17-22)

**Key words:** chronic kidney disease, cardiovascular disease, renin-angiotensin system, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers

## CKD の定義

慢性腎臓病 (CKD: chronic kidney disease) という概念が近年提唱されている。これは、慢性的に腎臓に障害を起こす疾患すべてを主に蛋白尿と腎機能より

CKDとして定義したものである。2002年にアメリカのK/DOQI (アメリカ腎臓財団) のガイドラインとして発表された<sup>1)</sup>。CKDは表1で定義される。その一つは構造的な異常 (尿異常, 画像異常, 病理的な組織異常) であり, そのなかで微量アルブミン尿を含めた尿蛋白の有無が特に重要であると考えられている。も

Correspondence to Kouichi Utsumi, Department of Neurological, Nephrological, and Rheumatological Science, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: utsumi@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

表1 CKD の定義

①尿異常, 画像診断, 血液, 病理で腎障害の存在が明らか —特に蛋白尿の存在が重要—
② GFR < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
①, ②のいずれか, または両方が3か月以上持続する
文献2より引用

表2 CKD のステージ分類

病期 ステージ	重症度の説明	進行度による分類 GFR mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
	ハイリスク群	≥ 90 (CKD のリスクファクターを有する状態で)
1	腎障害は存在するが, GFR は正常または亢進	≥ 90
2	腎障害が存在し, GFR 軽度低下	60 ~ 89
3	GFR 中等度低下	30 ~ 59
4	GFR 高度低下	15 ~ 29
5	腎不全	< 15

透析患者 (血液透析, 腹膜透析) の場合には D, 移植患者の場合には T をつける。  
文献2より引用

う一つは eGFR (推算糸球体濾過量) が < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> である。具体例を挙げると, I) 微量アルブミン尿を含む蛋白尿や血尿などの尿異常 II) 片腎や多発性嚢胞腎などの画像異常 III) 病理所見 IV) 腎機能の低下などの血液異常などである。日常臨床では, 蛋白尿と < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> で CKD の診断をする。

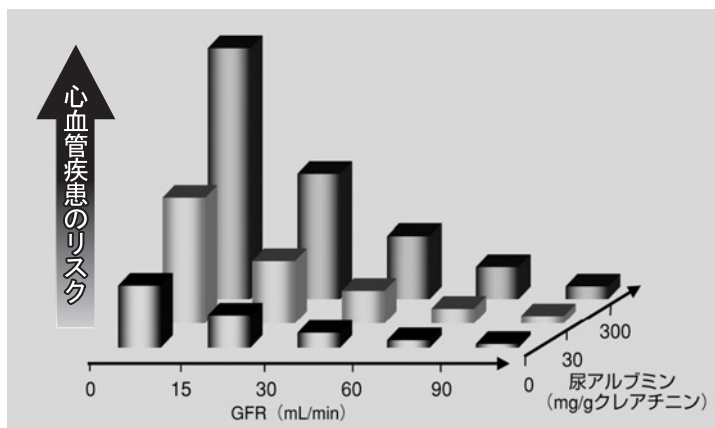
### CKD の分類

CKD の病期分類には, 腎機能の評価指標である eGFR を用いる。病期ステージは 1 から 5 までの 5 つのステージに分類されている (表 2)。シンプルに病期がイメージできるように, ステージが eGFR の 15 および 30 の倍数で区切られている。すなわち, ステージ 1 では eGFR が 90 以上, 2 から 5 までは eGFR の 90, 60, 30, 15 < mL/min/1.73 m<sup>2</sup> である。ステージ 5 で血液透析や腹膜透析を受けている場合は D (dialysis) をつけ, 移植患者である場合はそのステージに T (transplantation) をつける。CKD は透析患者も移植患者も含めた概念である。CKD 発症のリスクファクターとして, 高齢 (加齢), CKD の家族歴, 過去の検診における尿異常や腎機能異常および腎形態異常, 脂質異常症, 高尿酸血症, NSAIDs のどの常用

薬, 急性腎不全の既往, 高血圧, 耐糖能異常や糖尿病, 肥満およびメタボリックシンドローム, 膠原病, 感染症, 尿路結石などがある。これら CKD ハイリスク群では, CKD 発症前より高血圧, 糖尿病などの治療や生活習慣の改善を行い, CKD の発症予防に努めることが重要である。

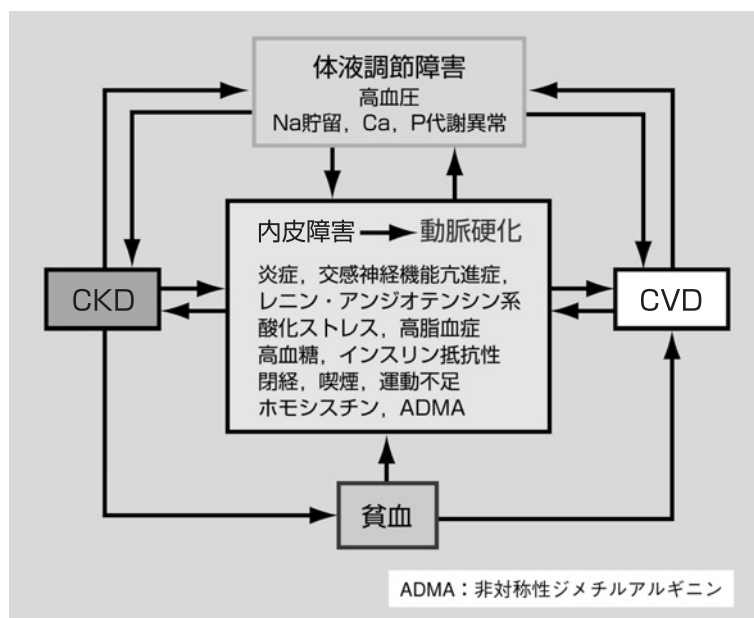
### CKD と CVD

CKD は腎不全への進行のリスクファクターであるばかりでなく, 心血管疾患 (CVD: cardiovascular disease) のリスクファクターであることが, わが国や欧米の研究で示されている<sup>3-5</sup>。腎機能が低下すると CVD 発症のリスクが高まるが, 蛋白尿を伴うとその危険は増加する (図 1)<sup>4</sup>。糖尿病や高血圧などの生活習慣病のない一般住民においても軽度の GFR の低下やアルブミン尿をはじめとする軽度の蛋白尿などの CKD の存在が CVD の危険因子であることが明らかにされている<sup>4</sup>。CKD の患者では, 末期腎不全 (ESKD) のため透析導入されるよりも, 経過中に CVD により死亡するリスクのほうが高いと考えられている<sup>6</sup>。すなわち, CKD 患者においては, CVD 合併につねに留意する必要がある。また, CVD 患者の腎機能は低下していることが報告されている<sup>7</sup>。図 2 に CKD と CVD



文献5より引用

図1 腎機能障害と心血管疾患の関係



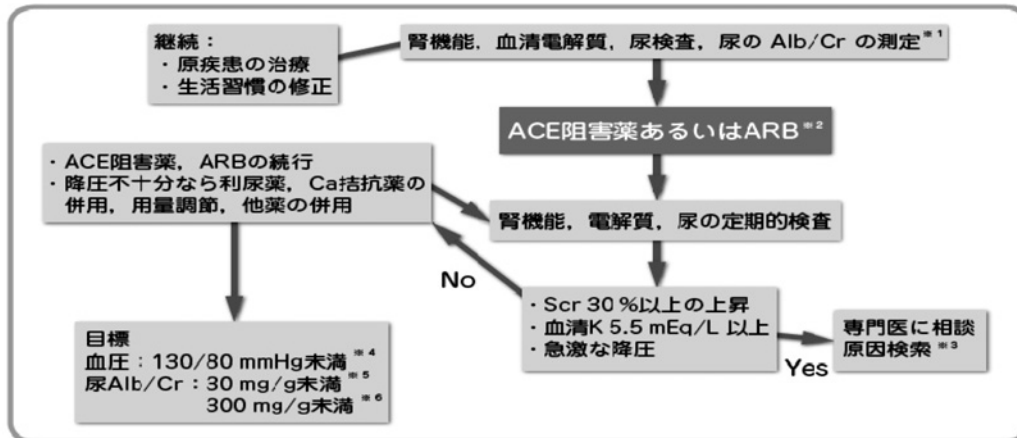
文献2より引用

図2 心腎連関

に共通する危険因子を示す。主に体液調節障害と内皮障害をもたらす因子に分類されている。どちらも、動脈硬化を促進することと、細胞外液過剰による心血管への負荷につながるものである。CKDに合併する腎性貧血は、CVDの独立したリスクファクターとなる。CKDに対し介入可能な危険因子の治療を行うことは、CKDの進展を阻止することだけでなく、その治療によってCVD抑制効果が期待できると考えられる。特に血圧管理、血糖管理がCVDの予防に重要であると考えられる。

### CKDと高血圧症

前項でも記述したとおりCKDはCVDのリスクファクターとして重要である<sup>3-5</sup>。CKD患者では高率に高血圧を合併し、高血圧はGFRの低下や蛋白尿の存在などとともCKD進行の強力なリスクファクターである<sup>89</sup>。また、高血圧はCVD発症進展の強力なリスクファクターでもある。CKDではCKD進行の抑制とCVD発症進展抑制のために、血圧の管理が重要である。CKD合併高血圧では、正常な糸球体数



血清クレアチニンが 2 mg/dL を超える CKD 患者に使い始める場合は特に注意する  
 ※1 尿アルブミンの測定は保険診療上、「糖尿病性腎症疑い」でのみ認可されている。非糖尿病性腎疾患では尿蛋白を測定する  
 ※2 血清クレアチニン値 (Scr) 2 mg/dL 以上では少量より投与開始  
 ※3 原因：腎動脈狭窄、NSAIDs、心不全、脱水、尿路異常など  
 ※4 尿蛋白 1 g/日以上では 125/75 mmHg 未満、※5 糖尿病性腎症、※6 非糖尿病性腎疾患尿 Alb/Cr：30 mg/g 未満は正常、300 mg/g (尿蛋白では 0.5 g/g) 以上は顕性蛋白尿に相当する

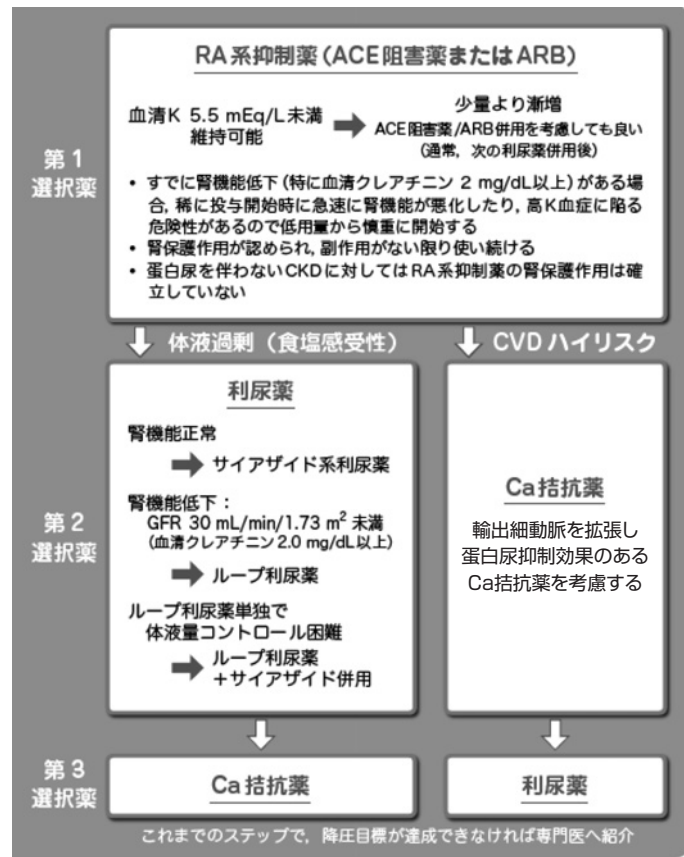
文献17より引用

図3 CKD を合併する高血圧の治療計画

が疾患の進行とともに減少し、全体の糸球体濾過量を維持するために、残存する正常な糸球体の濾過量は増加する。これが糸球体過剰濾過の状態である。糸球体の過剰濾過を維持するためには、糸球体内圧を高く維持する必要がある。これが糸球体高血圧である。糸球体高血圧を維持するために、輸入細動脈は拡張し、輸出細動脈は収縮している。それにより、糸球体内圧は自動調節能を失い、全身血圧依存性となる。糸球体内圧の上昇は糸球体内の細胞外基質(メサンギウム基質)の増加、硬化病変への進展を引き起こし、残存する正常糸球体に対する障害をもたらす、さらに腎機能を悪化させるという悪循環が作られる。一般に腎機能障害時の高血圧は、Na 排泄障害による体液量依存性高血圧症であり、その結果として食塩感受性であり、non-dipper 型高血圧症となる。通常夜間の血圧は昼間より低いが、その低下量が 10% 未満であるものを non-dipper 型高血圧症と呼び<sup>10</sup>、CVD のリスクファクターであることが報告されている<sup>11</sup>。non-dipper 型高血圧症は腎機能障害を進展させることが知られている<sup>12</sup>。また、血圧が高いほど末期腎不全に至る率が高いことが示されており<sup>13,14</sup>、MDRD では、厳格な血圧コントロールが腎機能低下の進行を抑制することを明らかにした<sup>15</sup>。また、収縮期血圧が 110~119 mmHg の患者に比し、130 mmHg 以上の患者では腎障害の進行に対する相対危険度が上昇し、特に尿蛋白排泄量が 1 日 1 g 以上の場合に顕著であった<sup>16</sup>。

## CKD と降圧療法

CKD における降圧の意義は、CKD 進展の抑制と CVD 発症進展の抑制にある。降圧療法の原則を示す(図3)。1) 目標血圧は 130/80 mmHg 未満であり、蛋白尿が 1 g/day 以上の場合には、さらに低い 125/75 mmHg 未満を降圧目標とする。2) 降圧療法は家庭血圧を重視し、緩徐に行う。夜間高血圧 (non-dipper) や早朝高血圧は、CKD を悪化させるため、その診断には家庭血圧が重要である。朝起床後 1 時間以内で排尿後朝食前および就寝前の家庭血圧を測定する。降圧は 2~3 カ月かけて経過を観察しながら、緩徐に降圧目標値を達成するようにする。3) 原則として、降圧薬はレニンアンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬である ACE 阻害薬か ARB を使用する。RAS 阻害薬は降圧効果だけでなく、糸球体内圧の低下作用とそれに引き続く尿蛋白減少効果、糸球体硬化病変の進展抑制など腎保護作用を有している。降圧目標が達成できないときには第 2 選択薬として利尿薬か Ca 拮抗薬の併用を考慮する(図4)。降圧目標に達するためには多くの場合、多剤併用療法が必要である。β 遮断薬、α 遮断薬、中枢性交感神経遮断薬などは CKD におけるエビデンスはないが、これら降圧薬も降圧による CKD 進行抑制効果は期待できる。4) 生活習慣の改善、特に減塩が重要であり、1 日食塩摂取量を 6 g/day 未満



文献17より引用

図4 血圧治療の進め方

とする。減塩によりACE阻害薬やARBの降圧効果が増強される。塩分制限が困難なときは、少量のサイアザイド系利尿薬 (CKDステージ1~3) やループ利尿薬 (CKDステージ3~5) を併用することにより、塩分排泄をする。高齢者では過度の塩分制限により食欲低下がみられ、脱水による腎機能の悪化が認められることがあり、注意が必要である。5) CKD患者にACE阻害薬やARBを投与すると、血清クレアチニン値が上昇することがあり、特に腎機能が中等度以上に低下したCKDでは低用量から慎重に開始する。血清クレアチニン値が前値の30%までの上昇か1 mg/dLまでの上昇なら、投与を継続する。前値の30%以上の上昇か1 mg/dL以上の上昇がみられる場合は、薬剤を減量あるいは中止し、腎臓専門医にコンサルトする。血清Kが5.5 mEq/L以上になる場合も同様である。血清クレアチニン値の過度な上昇の原因を表3に示す。このようなときは、ACE阻害薬やARBの投与を控えたほうが無難である。自験例を図5に示す。本態性高血圧の53歳女性。数年前より高血圧症を指摘されていたが放置していた。初診時血圧162/102 mmHg、蛋白尿0.8 g/gCrを認めた。カンデサル

表3 血清クレアチニン値の過度な上昇の原因

- 1) 腎動脈狭窄 (特に両側性)
- 2) 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) やシクロスポリン投与
- 3) 心不全
- 4) 脱水 (特に高齢者では夏場や下痢、食思不振時)
- 5) 尿路異常 (特に水腎症) など

文献2より引用

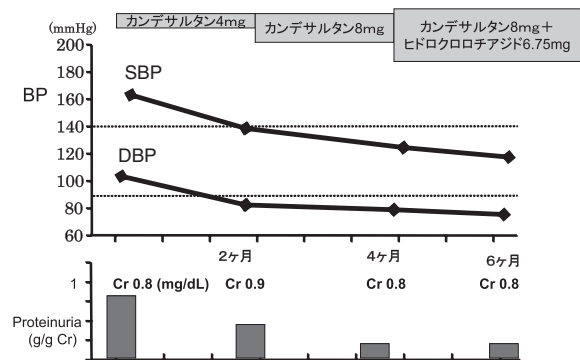


図5 降圧薬の血圧への効果

タン 4 mg を開始した。2 カ月後、血圧 140/86 mmHg であったため、カンデサルタンを 8 mg へ増量した。2 カ月後、血圧 136/84 mmHg であったため、ヒドロクロチアジド 6.75 mg を加えたところ、さらに 2 カ月後、血圧 120/76 mmHg と良好な値を示した。初診時 0.8 g/gCr みられた尿蛋白は、カンデサルタン投与後減少が認められ、6 カ月後には 0.2 mg/gCr であった。経過中血清クレアチニン値には変動はみられなかった。

CKD の高血圧は CVD の最大のリスクファクターであり、その生命予後や生活の質に大きく影響する。CKD における降圧療法の目標は、CVD の合併を予防し、生命予後や生活の質を改善することにあると考えられる。

### 文 献

- National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-S266.
- 日本腎臓学会：CKD 診療ガイド。2009; 東京医学社 東京。
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305.
- Nakayama M, Metoki H, Terawaki H, Ohkubo T, Kikuya M, Sato T, Nakayama K, Asayama K, Inoue R, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Ito S, Imai Y: Kidney dysfunction as a risk factor for first symptomatic stroke events in a general Japanese population—the Ohasama study. *Nephrol Dial transplant* 2007; 22: 1910-1915.
- National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical practice guideline on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J kidney Dis* 2004; 43: S1-S290.
- Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH: Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch intern Med* 2004; 164: 659-663.
- Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberger JD, Califf RM, Pfeffer MA: Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 1285-1295.
- Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, Takahashi H, Ohba S, Shiigai T, Narita M, Koyama A: Risk factor for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 2007; 71: 159-166.
- Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, Tuttle K, Douglas J, Hsueh W, Sowers J: Preserving renal function in adult with hypertension and diabetes: a consensus approach. National kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-661.
- O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K: Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2: 397.
- Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y: Prognostic significance for stroke of a morning presser surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension* 2006; 47: 149-154.
- Timio M, Vananzi S, Lolli S, Lippi G, Verdura C, Monarca C, Guerrini E: "Non-dipper" hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol* 1995; 43: 382-387.
- 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.
- Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Kinjo K, Ikemiya Y, Takishita S: Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women. *Hypertension* 2003; 41: 1341-1345.
- Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifter JL: Blood pressure control, proteinuria, and the progressive of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-762.
- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS; AIPRD Study Group: Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 244-252.
- 日本腎臓学会・日本高血圧学会：CKD（慢性腎臓病）診療ガイド高血圧編。2008; 東京医学社 東京。

(受付：2009年6月24日)

(受理：2009年8月7日)