

図1 CKDと2つのエンドポイント

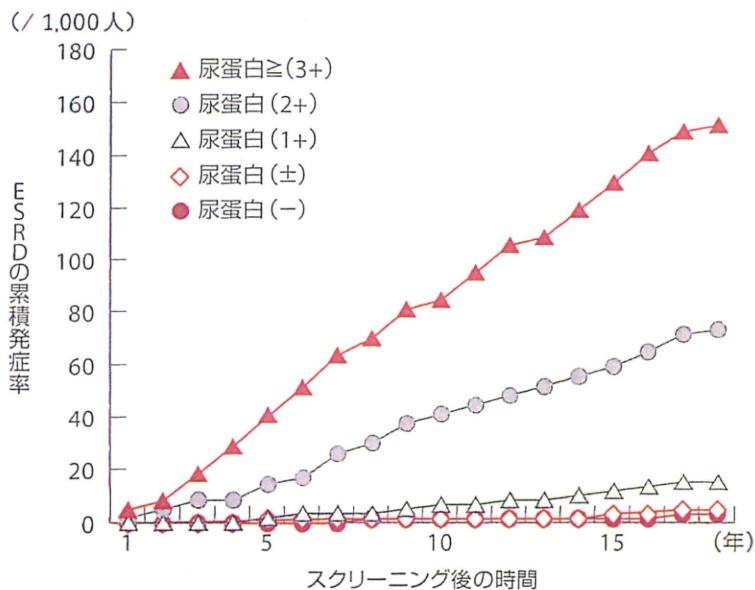


図2 尿蛋白量とESRDの累積発症率の関係

(Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C. *et al*: Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 63: 1468-1474, 2003より引用)

▶ GFRとGFRの低下速度の関係を調査した結果によると、加齢による日本人のGFRの低下速度は年0.3mL/分です。GFR60～69mL/分の低下速度を1.0とすると、40～49mL/分の低下速度は2.0～2.7、30～39mL/分では3.2～7.1にもなります。しかし、GFR50～59mL/分の低下速度は60～69mL/分の低下速度とあまり差はありません。このデータから、日本人のGFR低下によるESRDの危険は、GFR60mL/分未満ではなく、50mL/分未満で増加することが明らかになりました。

#### (4) CVDの高危険群としてのCKD

- ▶ 日本における慢性維持透析患者の死亡原因として、CVDは42%を占めます<sup>2)</sup>。厚生労働省の「人口動態統計」によれば、一般住民の死亡原因としてのCVDは約29%です。末期腎不全で維持透析を行っている患者がいかにCVDの高危険群であるかがわかります。
- ▶ 末期までいかなくともGFRが低下しているとCVDの危険が増大し、その危険はGFRの低下の程度に比例して大きくなることが

様々な臨床研究から明らかにされています。米国で保険加入者を対象に行われた調査でも、GFRが低下するに従って、死亡、CVDの発症および入院が増加することが示されています<sup>3)</sup>。

- ▶ 尿蛋白もCVDの危険因子です。顕性の蛋白尿の前段階である尿中微量アルブミン(30~299mg/日)でさえもCVDや死亡の危険を増加させることが示されています。また、治療により尿蛋白が減少するとCVDや死亡の危険が減少することも示されています。
- ▶ CKDのステージが進めばそれだけESRDによる透析や腎移植の危険が大きくなりますが、それ以上に(CVDによる)死亡の危険が大きくなることも示されています(図3)<sup>4)</sup>。すなわち、各ステージから次のステージへ進む危険よりも死亡する危険のほうが大きいということが言えます。これは外国のデータであり、そのまま日本人に当てはめることはできませんが、CKD患者の長期管理において忘れてはならない重要なポイントです。

#### (5) 日本におけるCKDの頻度

- ▶ 日本でGFR60mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満の人は1,097万人(全人口の10.4%)という膨大な数になると推測されています。一方、ESRDに至る危険の大きいGFR50mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満または尿蛋白陽性の人口は591万人(全人口の5.7%)と推定されています。CKDはありふれた病気(病態)と言えます。

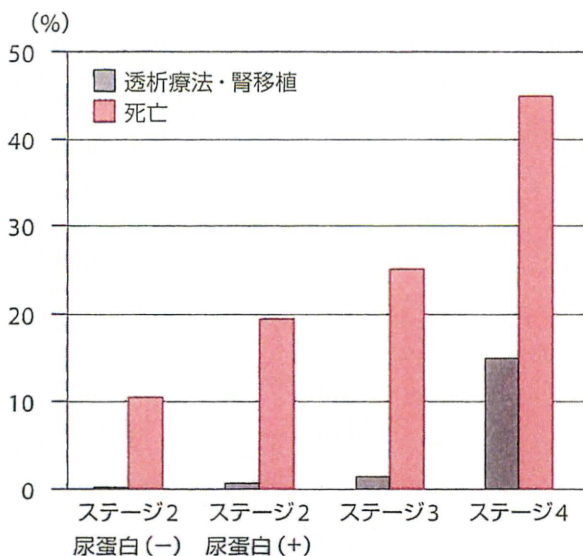


図3 CKD患者の追跡調査と予後

(Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, et al: Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. Arch Intern Med 164: 659-663, 2004より引用)

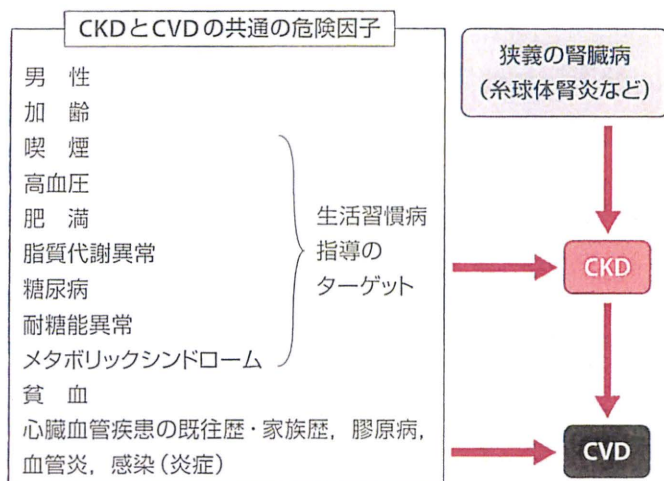


図4 CKDの危険因子と病態の関連

### (6) CKDの病態

▶ CKDは、腎炎などの狭義の慢性腎臓病以外にもっと広い病態を含む概念です。図4左に挙げた「CKDとCVDの共通の危険因子」がCKDの発症および進行の危険因子であることがわかっています。これらの危険因子のうち、加齢、喫煙、高血圧、肥満、脂質代謝異常、糖尿病、耐糖能異常、メタボリックシンドローム、心臓血管疾患の既往は今までよく知られたCVDの直接の危険因子で、加齢以外は生活習慣病指導のターゲットでもあります。

## ▶ Case/Variation 臨床でしばしば遭遇する状況

▶ 日常診療で血清クレアチニンからeGFRを常に見ていくことにより、GFRを意識しながら診療を行えることは大きなメリットですが、eGFRも補正尿蛋白量もクレアチニンを使用して計算していることに注意しなければなりません。

1 GFR評価上の注意

2 血清クレアチニンの評価

## ▶ Method/Approach 解法・診療の進め方

### 1 GFR評価上の注意

▶ GFRの推算式を用いてGFRの比較的正確な推定が行えるのは、eGFRが60mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満の患者のみです(図5)。

▶ GFRが同じ速度で低下しても、血清クレアチニンの上昇速度は最初は遅く、GFRが低下して

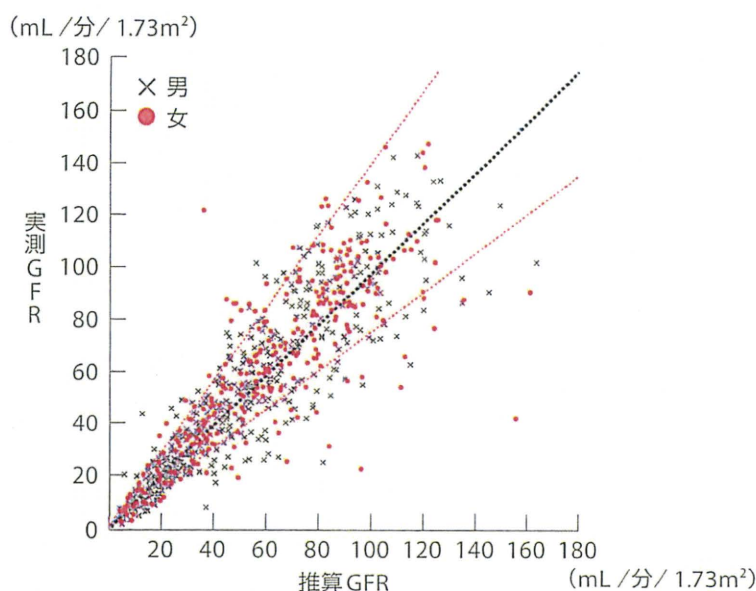


図5 推算GFRと実測GFR(イヌリンクリアランス)の関係

推算GFR60mL/分/1.73m<sup>2</sup>以上では、実測GFRの幅が開き、不正確になっているのがわかります。

末期になると血清クレアチニンは一気に上昇します。したがって、血清クレアチニンの動きのみを見ては、GFRの変化の評価を誤ることになります。

- ▶たとえば血清クレアチニンが同じ0.5mg/dL上昇しても、その前値によりGFRの低下の程度は異なります。35歳の男性の血清クレアチニンが0.8mg/dLから1.3mg/dL(+0.5mg/dL)になったときには、GFRは37mL/分/1.73m<sup>2</sup>低下したことになります。しかし、4.2mg/dLが4.7mg/dL(+0.5mg/dL)に上昇した場合には、GFRはわずか1mL/分/1.73m<sup>2</sup>低下しているにすぎません。

## 2 血清クレアチニンの評価

- ▶クレアチンは筋肉で産生されるので、筋肉量の多い患者では血清クレアチニンが上昇しeGFRが低下し、尿中クレアチニン排泄量が増えるため補正尿蛋白量は1日尿蛋白よりも少なくなります。
- ▶筋肉量が多く、1日クレアチニンを1.5~2.0g産生する(=排泄する)男性では、GFRが正常でもeGFRは低くなりCKDステージ3と判断されることがあります。また、補正尿蛋白は1日の尿蛋白量よりかなり少なくなります。反対に筋肉量の少ない高齢の女性では、クレアチニンの産生量(=排泄量)が0.5gくらいになることがあります。その場合、eGFRは実際よりも高値となり、補正尿蛋白は1日量よりも多くなります。
- ▶したがって、筋肉量の多い患者、逆に少ない患者ではGFRを評価するためにクレアチンクリアランスを行う必要があります。また、このような患者で尿蛋白を評価するためにはやはり蓄尿したほうがよくなります。

▶ **図4**に示したCKDの病態を考えれば、CKDの長期管理治療を成功させ、2つのエンドポイント(透析導入と心血管疾患発症)へ至らないようにするためには、多領域の医師や多職種(看護師、管理栄養士、薬剤師、理学療法士、臨床検査技師など)の連携が必要であることがわかります。さらには、一般国民への啓発、行政への働きかけも同時に必要になります。

#### かかりつけ医が腎臓専門医にCKD患者を紹介する基準

- ・尿蛋白が①0.5g/gCr以上であるか、②0.5g/gCr以下であっても尿潜血反応陽性であれば、腎疾患の可能性が高いので、腎臓専門医にコンサルトすることをお勧めします<sup>5)</sup>。
- ・GFRが50mL/分/1.73<sup>2</sup>未満では一度は腎臓専門医へコンサルトして、GFRの低下を抑制するための対策を十分に立てる必要があります<sup>5)</sup>。

#### ■文献

- 1) Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, *et al*: Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 63: 1468-1474, 2003.
- 2) 日本透析医学会: 図説 わが国の慢性透析療法の現況(2009年12月31日現在), 2010. (<http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>)
- 3) Go AS, Chertow GM, Fan D, *et al*: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 351: 1296-1305, 2004.
- 4) Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, *et al*: Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 164: 659-663, 2004.
- 5) 日本腎臓学会, 編: CKD診療ガイド2009, 東京医学社, 2009, p35, p51.

木村健二郎

*Annual Review*

# 腎 臟

編 集 | 富野康日己 順天堂大学教授  
柏原 直樹 川崎医科大学教授  
成田 一衛 新潟大学教授

Ann Intern Med  
New Engl J Med  
Circulation JAMA  
Lancet Endocr Rev Science  
Ann Neurol  
Ann Rev Biochem  
Ann Surg Gastroenterology  
Cell J Natl Cancer I  
Nature Annu Rev Neurosci  
Annu Rev Immunol

中外医学社

2011

# Annual Review 腎臟 2011

2011年1月25日発行

中外医学社

## 5. CKDにおける降圧併用療法のあり方

聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科教授 木村健二郎

**key words** CKD, ACE inhibitor, angiotensin II receptor blocker, diuretic, calcium channel blocker

### 動 向

CKD (chronic kidney disease, 慢性腎臓病) は (1) 尿蛋白陽性または (2) GFR (glomerular filtration rate, 糸球体濾過量) が  $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  未満が3か月以上持続する病態と定義される<sup>1)</sup>。このような病態をもっている人が10人あるいは20人に1人の割合で存在すること、この病態をもっている人は末期腎不全end-stage kidney disease (ESKD) のみならず脳卒中、心筋梗塞、末梢動脈疾患などの心血管疾患 cardiovascular disease (CVD) の高危険群であることがわかっている<sup>2,3)</sup>。高血圧はESKDとCVD両者の最大の危険因子である<sup>4)</sup>から、CKDにおける高血圧治療はCKDの治療において中心的な意味合いがある。

CKDにおいてもESKDやCVDの抑制のためには厳格な降圧が必要であることが明らかにされている<sup>5,6)</sup>。そこで、日本のガイドラインでも欧米のガイドラインでも、CKDにおける降圧目標は130/80mmHg未満とすることが定められている。さらに、第一選択薬はACE阻害薬あるいはARBとされている<sup>2,4)</sup>。これは、同じ降圧の程度なら、ACE阻害薬やARBが他の降圧薬に比して腎保護作用が強いことが多くの臨床研究により示されて

いるからである。しかし、ACE阻害薬やARBのみで降圧目標を達成することは多くの場合困難である。そこで、第二選択薬は利尿薬かカルシウム拮抗薬とされるが、病態による使い分けをどうするか、ACE阻害薬とARBの併用はどう考えたらよいか、などが問題となる。さらに尿蛋白の少ない(ないしは陰性)のCKDにおける降圧薬の選択をどうするかも問題となっている。

### A. CKDにおける降圧の意義

高血圧はCKDの原因となるのみならず既存のCKDを進展させる。逆にCKDは高血圧の原因となるのみならず既存の高血圧を悪化させる。このように高血圧とCKDはお互いを悪化させる悪循環の関係にある<sup>6,8)</sup>。したがって、腎疾患を伴う高血圧では130/80mmHg未満を目指すということがグローバル・スタンダードとなり、日本のガイドラインでも採用されている<sup>2,4,9)</sup>。

一方、高血圧はCVDの強力な危険因子であるから、降圧療法は直接CVDの発症・進展抑制に寄与する。多くの臨床研究をまとめたメタ解析でも、厳しい降圧を達成できた臨床研究において心血管疾患の抑制効果が強いことが明らかにされて



いる<sup>5)</sup>。

さらに、CKDは独立したCVDの危険因子<sup>10)</sup>なので、CKDの進行が抑制されることは、CVDの発症・進展を抑制することになると考えられる<sup>11)</sup>。このようにCKDにおける高血圧治療は、CKDの進展を抑制するのみならず、CVDを抑制する効果が期待できるということになる。

## B. CKDにおけるACE阻害薬/ARBの使用の意義

ACE阻害薬とARBがCKDの進展を抑制することは多くの臨床研究により明らかにされているため、レニン-アンジオテンシン系抑制は腎疾患を伴う高血圧では第一選択薬となっている<sup>2,4,9)</sup>。

腎疾患においては、尿蛋白が間質尿細管障害を発症・進展させることにより腎機能を低下させることがわかっている。したがって、尿蛋白を減少させる治療には腎疾患の進行を抑制する効果が期待できる。

RENAAL研究では両群で降圧に差はみられなかったがロサルタン群では尿蛋白が35%減少したのに対してプラセボ群では尿蛋白の減少がみられなかった<sup>12)</sup>。RENAAL研究のサブ解析では、試験開始後6カ月の時点での尿蛋白減少の程度が腎疾患の進行抑制に重要であることが示されている(図1)<sup>13)</sup>。ACE阻害薬やARBで降圧した場合には、他の降圧薬で降圧した場合に比して尿蛋白の減少効果が大きいことは多くの臨床研究で示されている。CKDでACE阻害薬やARBを使用する意義の大部分は尿蛋白を減少させることにあるといえる。

## C. 併用薬としての利尿薬

利尿薬以外の降圧薬を使って治療しているとその降圧効果が減弱してくる。これは、降圧に伴う腎でのNa再吸収亢進による体液量増加が降圧薬の降圧効果を減弱するためである。また、カルシウム拮抗薬などの血管拡張薬で降圧をはかるとレ

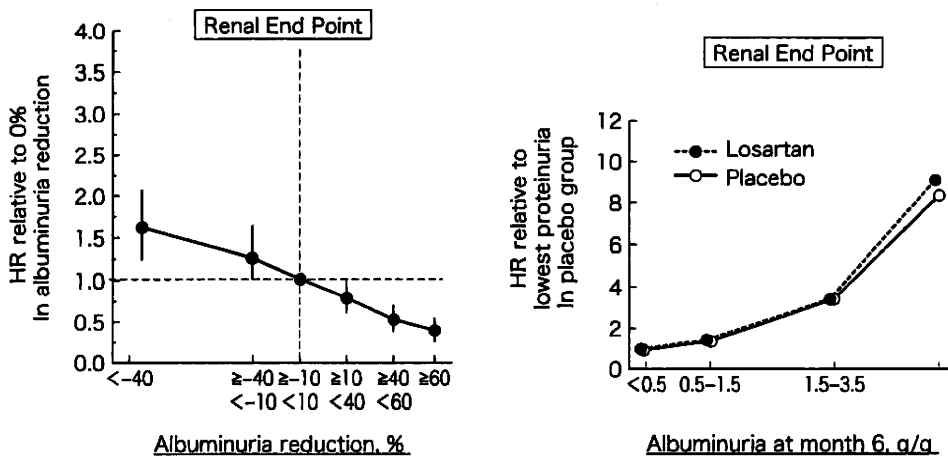


図1 尿蛋白減少の程度と腎疾患進行抑制 (RENAAL研究のサブ解析)<sup>13)</sup>

試験開始後6カ月の時点での尿蛋白減少の程度が腎疾患進行の危険低下の程度に相関することが示された。このサブ解析では、尿蛋白減少の程度で層別化するとARB(ロサルタン)群とプラセボ群で腎疾患の進行に差がないことも示された。すなわち、ロサルタンの腎保護効果の大部分は尿蛋白低下作用により説明できる。

ニン-アンジオテンシン系が亢進して同様なことが起こる<sup>14)</sup>。ここで利尿薬を用いると腎でのNaの再吸収が抑制されるため、降圧薬の降圧効果が十分に発揮されることになる。これは食塩摂取制限でも同じ効果が得られるが、外食をするような社会的活動度の高い患者の場合困難である。

したがって、利尿薬は少量（2分の1錠ないし4分の1錠）を降圧薬と併用するということが最も理にかなった使い方ということになる。利尿薬との組み合わせで推奨されるのは、ACE阻害薬/ARBおよびカルシウム拮抗薬である<sup>4)</sup>。事実、ACE阻害薬が脳卒中の再発を防止することを示したPROGRESS研究<sup>15)</sup>では、ACE阻害薬が単独で投与された人たちでは血圧の低下が十分ではなく脳卒中の再発も抑制されなかった。それに対して、ACE阻害薬と利尿薬を投与された人たちでは、血圧がよく下がり、脳卒中の再発も抑制されていた<sup>16)</sup>。

ただし、利尿薬を使用する際には電解質異常に気をつけなければならない。利尿薬が脳卒中の発症を抑制することを示したSHEP研究のサブ解析では、低K血症のみられた群での脳卒中予防効果はなかったことが示されている<sup>17)</sup>。その理由は不明であるが、利尿薬を使用する際に注意しな

ければならない点である。また、サイアザイド系利尿薬は低Na血症を合併することがあるので注意しなければならない。ARBと利尿薬の合剤で高度の低Na血症が合併したことが報告されている。特に、高齢の女性が多いようであるが、詳細は不明である（製薬会社の社内資料による）。

#### D. 第二選択薬は利尿薬か、カルシウム拮抗薬か？

以上述べたように、利尿薬は併用薬として少量使用すると降圧効果が増強する。一方、カルシウム拮抗薬は強力な降圧効果をもち、CKDにおける130/80mmHg未満という厳しい降圧目標を達成するためには有用である。事実、CKDを対象としたRENAAL研究<sup>12)</sup>をはじめとした多くの臨床試験で、カルシウム拮抗薬や利尿薬が併用されている。そこで、第二選択薬は利尿薬かカルシウム拮抗薬か、ということが問題となる。その問題に対する答えは、ACCOMPLISH研究とGUARD研究が示唆している。これらの2つの臨床研究では同じ薬剤を使用して、ACE阻害薬+利尿薬群対ACE阻害薬+カルシウム拮抗薬群に無作為に割り付けて経過をみている。

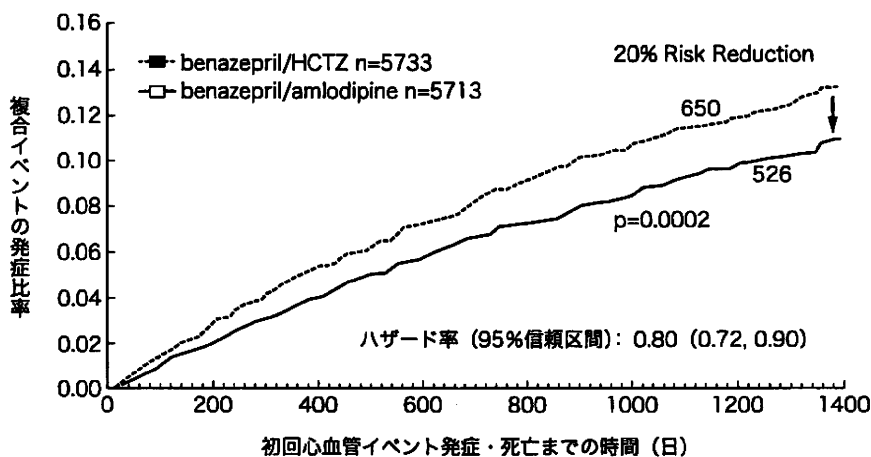


図2 ACCOMPLISH研究におけるCVD発症<sup>18)</sup>

### 1. ACCOMPLISH研究

CVDの高危険群の患者11,446人を無作為に2群に割り当てて5年間観察した二重盲検比較試験である。降圧薬は血圧が140/90mmHg未満まで増量した(糖尿病または腎不全の患者では130/80mmHg未満を目標とした)。その結果、両群とも血圧のコントロールは良好であったが、カルシウム拮抗薬併用群で平均血圧が0.7mmHg低かった(p<0.05)。CVD(心血管死, 脳卒中, 心筋梗塞)の複合イベントの発症率はACE阻害薬+カルシウム拮抗薬群がACE阻害薬+利尿薬群より有意に少なく, その相対リスク減少率は20%であった(図2)<sup>18)</sup>。最近, 高血圧を伴う糖尿病患者のみでの解析結果が報告されたが, 結果は同様であった<sup>19)</sup>。

腎予後に関する解析結果でも, 腎の複合エンドポイント(eGFR<15ml/min/1.73m<sup>2</sup>または透析導入)はACE阻害薬+カルシウム拮抗薬群で113人(2.0%), ACE阻害薬+利尿薬群で215人(3.7%)で, ACE阻害薬+カルシウム拮抗薬が腎予後に関しても優れていることが示された(HR 0.52, 95% CI 0.41-0.65, p<0.0001)<sup>20)</sup>(図3)。

### 2. GUARD研究

この研究では, 高血圧を伴う2型糖尿病患者

304人を無作為にACCOMPLISH研究と同じく2群にわけて1年間経過をみた。ACE阻害薬+カルシウム拮抗薬のほうが血圧(拡張期血圧のみ)が有意に低かったが, 尿中のアルブミンの低下は利尿薬併用群で大きかった<sup>21)</sup>(図4)。一方, GFRの低下はACE阻害薬+利尿薬群の方が有意に大きかった。したがって, 尿アルブミンを減少させたとしても, GFRが低下したとなると, 利尿薬の併用が本当に腎の予後にとってよいことなのかは問題となる。

利尿薬, カルシウム拮抗薬そしてACE阻害薬を比較したALLHAT研究でもGFRの維持はカルシウム拮抗薬が最もよく, ついでACE阻害薬である。利尿薬群では4年間でGFRが進行性に低下したことが示されている<sup>22)</sup>。

この2つの結果から, ACE阻害薬+カルシウム拮抗薬は, ①降圧効果に優れる, ②CVD特に虚血性心疾患抑制効果に優れる, そして③GFRの維持に優れている, といえる。一方, ACE阻害薬+利尿薬は, ①尿蛋白を減少させる効果に優れる, しかし, ②GFRが低下しており, 尿蛋白減少効果がGFRを維持するという真のエンドポイントにとって有利かどうか不明である。

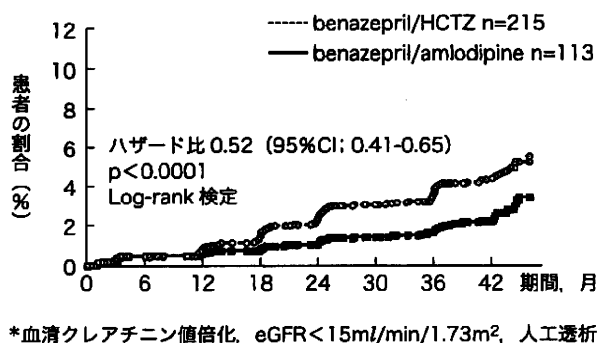


図3 ACCOMPLISH研究における腎予後<sup>20)</sup>

### E. ACE 阻害薬と ARB の併用

CKD においては ACE 阻害薬と ARB は同等の腎保護効果があると考えられている<sup>23)</sup> が、ACE 阻害薬と ARB を併用すると効果が増強するであろうか。ONTARGET 研究においては、CVD の高危険群の患者を、ACE 阻害薬群、ARB 群そして ACE 阻害薬と ARB の併用群の 3 群に無作為に割り当てて 4～5 年間経過をみた。1 群 7800 人という大規模な研究であった。その結果、1 次エンドポイント（心血管死、心筋梗塞、脳卒中、心不全による入院の複合）に関して、3 群に差がみられなかったのみならず、併用群では他の 2 群に比して有害事象が多かった<sup>24)</sup>。さらに、併用群では単独群よりも尿アルブミンは減少させたが、腎予後（透析導入、血清クレアチニンの倍化、死亡の複合）に関しては、有意に悪いという結果も報告された<sup>25)</sup>。

### F. 尿蛋白のみられない CKD における ACE 阻害薬/ARB の位置づけ

RENAAL 研究で示したように、ARB や ACE 阻害薬が腎保護作用において他の降圧薬より優れているのは、尿蛋白減少効果が強いためである。これらの薬剤の腎保護効果は尿蛋白減少効果に依存している。それでは尿蛋白のみられないあるいは少ない CKD における腎保護効果はどうであろうか。

REIN 研究では非糖尿病の 352 名の腎疾患患者に ACE 阻害薬またはプラセボを投与した。ACE 阻害薬の投与により、尿蛋白はプラセボより有意に減少し、GFR の低下速度が有意に遅くなることが示された<sup>26)</sup>。最近、この研究において尿蛋白が 2～3g/日以上と多い群ではプラセボと比較して ACE 阻害薬の GFR 低下速度抑制効果が明瞭であるが、尿蛋白 1～2g/日未満では、GFR 低下抑制効果がプラセボとほとんど同等になることが示された<sup>27)</sup>。ONTARGET 研究で ACE 阻害薬と

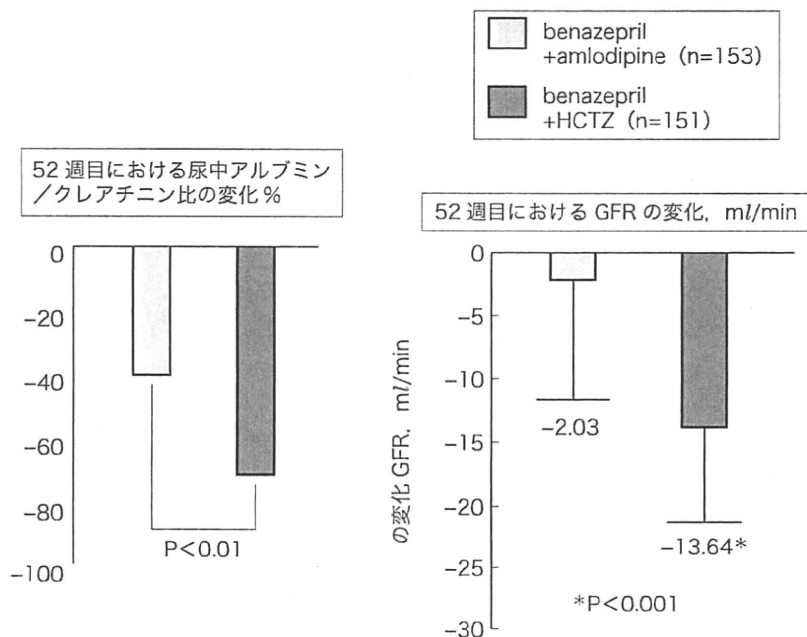


図4 GUARD 研究における尿アルブミン (左) と GFR の変化 (右)<sup>21)</sup>

ARBの併用群で腎予後がかえって悪化したのは、対象が動脈硬化の強いCVDの高危険群であり、尿蛋白が多くない、おそらく腎硬化症を対象としていたためである可能性がある。

### むすび

1. CKDにおける降圧目標は、130/80mmHg未満（尿蛋白1g/日以上では125/75mmHg未満）である。

2. ACE阻害薬/ARBを第一選択薬として用いる。ACE阻害薬/ARBの腎保護効果は降圧と尿蛋白減少効果に依存する。

3. ACE阻害薬/ARBで目標血圧に達しないときには第二選択薬として、利尿薬かカルシウム拮抗薬を用いる。カルシウム拮抗薬の併用は降圧効果に優れ、CVD特に虚血性心疾患抑制効果とGFRの維持に優れている。一方、利尿薬の併用は、尿蛋白を減少させる効果に優れるものの、GFRが低下する可能性がある。したがって、カルシウム拮抗薬の併用はCVDの高危険群である高齢者にも安全に用いることができる。一方、利尿薬は食塩感受性が強い、あるいは日常生活で食塩摂取制限が困難な症例には有効な薬剤である。

4. ACE阻害薬とARBの併用は腎予後を悪化させる可能性があるため、行う場合には慎重に腎機能の経過をみていかなければならない。

5. 尿蛋白の少ない（ないし陰性の）CKDではACE阻害薬/ARBは第一選択薬とはならない。高齢者では腎動脈狭窄を伴った腎硬化症の可能性もあるため、他の降圧薬から開始したほうが安全である可能性がある。

### 文献

- 1) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: S1-266.
- 2) 日本腎臓学会. CKD診療ガイド2009. 東京: 東京医学社; 2009.

- 3) 日本腎臓学会. エビデンスに基づいたCKD診療ガイドライン2009. 2009.
- 4) 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.
- 5) Staessen JA, Li Y, Thijs L, et al. Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: an update including the 2003-2004 secondary prevention trials. *Hypertens Res.* 2005; 28: 385-407.
- 6) Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36: 646-61.
- 7) Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med.* 1996; 334: 13-8.
- 8) Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buckalew VM, et al. Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Hypertension.* 1997; 29: 641-50.
- 9) 日本腎臓学会, 日本高血圧学会. CKD診療ガイド - 高血圧編 -. 2008.
- 10) Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2003; 108: 2154-69.
- 11) de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation.* 2004; 110: 921-7.
- 12) 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: 861-9.
- 13) de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int.* 2004; 65: 2309-20.
- 14) Kaplan NM, Flynn JT. Treatment of hypertension: drug therapy. In: *Clinical Hypertension.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;

2006. p.217-310.
- 15) PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001; 358: 1033-41.
  - 16) Messerli FH, Grossman E, Lever AF. Do thiazide diuretics confer specific protection against strokes? *Arch Intern Med*. 2003; 163: 2557-60.
  - 17) Franse LV, Pahor M, Di Bari M, et al. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension*. 2000; 35: 1025-30.
  - 18) 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: 2417-28.
  - 19) Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 77-85.
  - 20) Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 375: 1173-81.
  - 21) 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: 1303-9.
  - 22) ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002; 288: 2981-97.
  - 23) Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, et al. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2007; 25: 951-8.
  - 24) Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1547-59.
  - 25) Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008; 372: 547-53.
  - 26) Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet*. 1997; 349: 1857-63.
  - 27) Ruggenenti P, Remuzzi G. Proteinuria: Is the ONTARGET renal substudy actually off target? *Nat Rev Nephrol*. 2009; 5: 436-7.



# 今日の治療薬

解説と便覧

編集 浦部 晶夫  
島田 和幸  
川合 眞一

# 2011



南江堂



## ✓ 最近の動向

- ・CKD(慢性腎臓病)合併高血圧の第一選択薬はACE阻害薬、ARBであるが、尿蛋白の見られないCKDでは必ずしも第一選択薬とする必要はない。
- ・CKD-MBD(CKDにおける骨・ミネラル代謝異常)では食事療法と高リン血症治療薬の適正使用による血清リンのコントロールが必須である。また、二次性副甲状腺機能亢進症にはCa受容体作動薬が使用できる(維持透析患者のみ)。
- ・より安全な透析と長期予後改善を目的に、血液透析に無酢酸透析液、腹膜透析に中性透析液が開発され使用されている。

## 1 CKD

## CKDの概念

CKD(chronic kidney disease, 慢性腎臓病)は表1に示す病態(症候)と定義される。CKDは末期腎不全に至る危険のみならず、心血管系疾患(CVD; cardiovascular disease)の高危険群でもある。したがってCKDへの対策を充分に立てることは国民の健康にとって極めて重要である。

## 高血圧とCKD

高血圧はCKDの発症進展の最大の危険因子である。メタ解析でも、厳しい降圧を達成した臨床研究においてCKD、CVDの抑制効果が強いことが明らかにされている。CKDにおいては血圧は

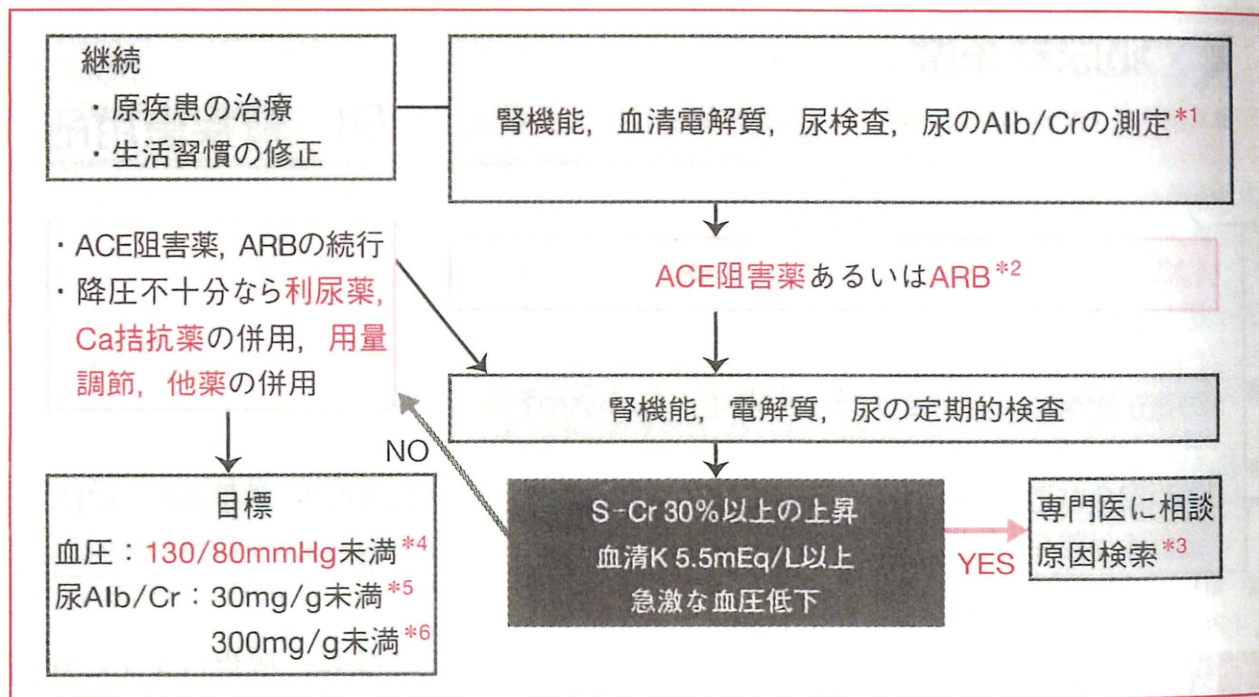
130/80 mmHg未滿に、尿蛋白が1g/日以上の場合、さらに低い125/75 mmHg未滿を目標とすべきと考えられている。しかし、2~3ヵ月かけて様子を見ながら目標値を達成するよう緩徐な降圧治療を計画する。特に高齢者では緩徐な降圧が重要である。

CKDの降圧薬物療法では、原則ACE阻害薬かARB(アンジオテンシンII受容体拮抗薬)を使用する。これらの薬剤は、尿蛋白や尿中微量アルブミンを減少させ、腎臓を保護することを多くの臨床研究が明らかにしている。ACE阻害薬は腎排泄型が多いため、糸球体ろ過量低下が高度の場合は、少量より投与を開始し、徐々に増量する。ARBは肝代謝型であるから、腎障害の有無に関わらず通常量を使用可能である。降圧不十分の時には第二選択薬として利尿薬かCa拮抗薬を用いる。図1に「慢性腎臓病を合併する高血圧の治療計画」(高血圧治療ガイドライン2009)を示す。利尿薬の併用は食塩感受性あるいは食塩摂取量の多い場合に有用であり、Ca拮抗薬の併用は心血管疾患のハイリスク群に有用であるとされている。併用する利尿薬は長時間作用

表1 CKDの定義

下記の1か2をCKDとする

1. 構造的あるいは機能的異常が3ヵ月以上持続する腎障害(糸球体ろ過量は問わない)
  - ① 腎の病理学的な異常
  - ② 血液あるいは尿の検査値異常
  - ③ 画像検査による腎の形態異常
2. 糸球体ろ過量 $<60 \text{ mL/分/1.73 m}^2$ が3ヵ月以上持続(腎障害の有無は問わない)



\*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。それ以外では尿蛋白を測定する。\*2 S-Cr>2.0mg/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1g/日以上では125/75mmHg未満。\*5 糖尿病性腎症。\*6 糸球体腎炎

図1 CKDを合併する高血圧の治療計画

(日本高血圧学会：高血圧治療ガイドライン2009)

型のものが降圧には有効であり，糸球体ろ過量 30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 以上ならサイアザイド系利尿薬を，それ未満ならループ利尿薬を用いる。利尿薬の併用は，尿蛋白を減らす効果を増強するものの長期使用で糸球体ろ過量が低下する可能性が示されている。また，サイアザイド系利尿薬の併用により副作用として低Na血症が発現する(特に，高齢者，糸球体ろ過量の低下した患者)。したがって，ACE阻害薬，ARBに利尿薬を併用するときは慎重に経過を見る必要がある。Ca拮抗薬の併用は心血管疾患とくに冠動脈疾患の発症抑制や腎機能の維持に優れていることが示されている。

利尿薬を体液過剰是正の目的で使用する場合は，ループ利尿薬の使用が原則である。有効循環血液量が減少している病態では，K保持性利尿薬(抗アルドステ

ロン薬)や抗利尿ホルモン受容体(V<sub>2</sub>受容体)拮抗薬(トルバプタンが心性浮腫で2010年に承認された)が有効である。ループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬の併用は強力な利尿効果を発揮するので，特に腎機能の低下している患者で有効な場合がある。

### 尿蛋白とCKD

CKDにおける尿蛋白(尿中アルブミン)の重要性が認識されている。尿蛋白はCKDを進展させる危険因子であるのみならず心血管疾患発症の危険因子でもある。CKDにおける第一選択薬はACE阻害薬，ARBであるが，これらの降圧薬の腎保護効果は尿蛋白減少効果に依存する。尿蛋白減少の程度に応じてCKDの進展が抑制され，また心血管疾患の発症が抑制される。したがって，CKDを合併する高血圧においては降圧と共に尿蛋

表2 腎疾患に伴う高血圧に適応がある薬剤と特徴

| 分類                 | 一般名                                   | 適 応        |                 |                 | 特 徴   |
|--------------------|---------------------------------------|------------|-----------------|-----------------|---|
|                    |                                       | 糖尿病<br>性腎症 | 腎(実質)<br>高血圧症   | 腎血管性<br>高血圧症    |   |
| ACE<br>阻害薬         | カプトプリル<br>エナラプリル<br>デラプリル<br>テモカプリル   |            | ●               | ● <sup>*1</sup> | 蛋白尿・尿中アルブミン減少，腎保護作用。CKDに伴う高血圧の第一選択薬。CKDに対してはARBと同等の保護効果と考えられている。空咳の副作用があるが，高齢者で誤嚥性肺炎を予防するとの報告あり<br><sup>*1</sup> カプトリル-R 除く |
|                    | イミダプリル                                | ●(I型)      | ●               |                 |   |
|                    | アラセプリル                                |            | ●               |                 |   |
| ARB                | ロサルタン                                 | ●(II型)     |                 |                 | ACE阻害薬と同等の尿蛋白・尿中アルブミン減少，腎保護作用。CKDに伴う高血圧の第一選択薬。副作用少なくコンプライアンス良好。心血管疾患の高危険群でARBとACE阻害薬の併用は腎予後を悪化させるとの報告あり                     |
|                    | カンデサルタン                               |            | ●               |                 |   |
| Ca拮抗薬(ジヒドロピリジン系)   | エホニジピン<br>ニトレンジピン<br>ベニジピン            |            | ●               |                 | 降圧作用が強く，ACE阻害薬やARBと併用。あるいは第三選択薬としてACE阻害薬/ARB+利尿薬と併用<br><sup>*2</sup> 徐放製剤のみ   |
|                    | ニソルジピン<br>バルニジピン                      |            | ●               | ●               |   |
|                    | ニフェジピン                                |            | ●               | ● <sup>*2</sup> |   |
| α <sub>1</sub> 遮断薬 | ウラピジル<br>テラゾシン<br>ブナゾシン<br>プラゾシン      |            | ● <sup>*3</sup> |                 | CKDに積極的に用いる根拠はないが，他の降圧薬と併用し降圧目標達成のために使用<br><sup>*3</sup> デタントールR：高血圧症のみ   |
| β遮断薬               | ベタキソロール<br>セリプロロール                    |            | ●               |                 |   |
| 交感神経抑制薬            | 中枢性<br>クロニジン<br>メチルドパ                 |            | ●               |                 |   |
|                    | 末梢性<br>レセルピン                          |            | ●               |                 |   |
| サイアザイド系(類似)利尿薬     | ヒドロクロロチアジド<br>ベンチルヒドロクロロチアジド<br>メフルシド |            | ●               |                 | ACE阻害薬/ARBあるいはCa拮抗薬と併用し降圧効果を増強。CKDでは第二選択薬又は第三選択薬として用いることが原則。GFR30mL/分/1.73m <sup>2</sup> 以上のCKD患者に使用                        |
| ループ利尿薬             | フロセミド                                 |            | ●               |                 | サイアザイド系利尿薬と同様だが，GFR30mL/分/1.73m <sup>2</sup> 未満のCKD患者に使用。サイアザイド系利尿薬との併用により利尿効果が増強   |
| K保持性利尿薬            | スピロノラクトン<br>トリウムテレン                   |            | ●               |                 | サイアザイド系利尿薬と同様だが，GFRの低下した患者では高K血症に注意(特にACE阻害薬，ARB併用時)。単独で尿蛋白減少効果の報告  |

表3 腎疾患に適応のある薬剤

| 一般名(商品名)             | 適応症                          |
|----------------------|------------------------------|
| ジピリダモール(ペルサンチン)      | ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群における尿蛋白減少    |
| ジピリダモール徐放剤(ペルサンチン-L) | 慢性糸球体腎炎(ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を含む) |
| ジラゼプ塩酸塩水和物(コメリアン)    | 軽度～中等度のIgA腎症における蛋白尿減少        |

白を減少させることが治療の目標となる。

一方、尿蛋白の見られないCKDではACE阻害薬、ARBの腎保護効果の優位性は見られない。したがって、その場合はACE阻害薬、ARB以外の降圧薬でも第一選択薬となりえる。

### CKDにおける治療の原則

CKDにおいて末期腎不全とCVDを抑制するためには、集学的治療(①生活習慣改善, ②食事療法, ③高血圧治療, ④尿蛋白, 尿中微量アルブミン減少, ⑤脂質異常症治療, ⑥糖尿病・耐糖能異常治療, ⑦貧血治療, ⑧CKD治療)が必要である。

### 脂質異常症とCKD

脂質異常症はCKDにおけるCVD発症の危険を高める。したがって、CKDにおいて脂質異常症の治療は必須である(日本腎臓学会「CKD診療ガイド」参照)。

### 糖尿病・耐糖能異常の治療

糖尿病は糖尿病性腎症の原因であり、他のCKDの悪化因子でもある。また糖尿病はそれ自体でCVDの強力な危険因子である。糖尿病性腎症の血糖管理目標はHbA1c(JDS値)<6.1% [HbA1c(国際標準値)<6.5%]未満である。重篤な腎障害では経口糖尿病薬の使用は避け、インスリン治療を原則とする。

### 腎性貧血の治療(「造血薬」520頁参照)

CKDに伴う腎性貧血は腎障害の進展を促進し、CVDの危険因子にもなる。腎性貧血はエリスロポエチンで治療す

表4 AKIの分類(AKIN)

| Stage | S-Crによる基準  | 尿量による基準                                  |
|-------|--|--|
| 1     | 急激(48時間以内)なS-Cr 0.3 mg/dL以上の上昇<br>または1.5~2.0倍以上の上昇     | <0.5 mL/kg/hrが6時間以上持続                    |
| 2     | S-Cr 2.0~3.0倍以上の上昇                                     | <0.5 mL/kg/hrが12時間以上持続                   |
| 3     | S-Cr 3.0倍以上の上昇<br>または、S-Cr 4 mg/dL以上で0.5 mg/dL以上の急激な上昇 | <0.3 mL/kg/hrが24時間以上持続<br>または無尿が12時間以上持続 |

S-Cr: 血清クレアチニン

る。Hbの目標値は11~12 g/dLである。保存期ではエスポーまたはエポジンを2週に1回6000~12000 IU皮下注、維持血液透析患者では週2~3回500~3000 IU静注する。ネスプは維持透析患者のみ適応があり、週1回15~60 μg静注、貧血改善が維持されれば2週に1回30~120 μg静注する。腹膜透析患者では4週に1回60~180 μg静注も可能である。

### CKD-MBD

CKDにおけるミネラル代謝異常は、骨だけでなく血管の石灰化なども促進し生命予後を悪化させる全身疾患として捉えられる。これをCKD-MBD(骨・ミネラル代謝異常)と総称する。食事療法や高リン血症治療薬で血清リンをコントロールしてから活性型ビタミンDを用いる。血清Ca、リンおよびPTHの管理目標値は日本透析医学会の「透析患者にお