



シリーズ：質の高い降圧治療を目指して

座談会

腎機能低下患者における 降圧治療の現状と課題

司会：

伊藤 貞嘉

東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座
腎・高血圧・内分泌学分野 教授

柏原 直樹

川崎医科大学腎臓・高血圧内科学 教授

南学 正臣

東京大学大学院医学系研究科
腎臓内科学・内分泌病態学 教授

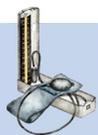
西山 成

香川大学医学部形態・機能医学講座薬理学 教授
(50 音順)

高齢化が進むわが国では、人口に占める腎機能低下患者の割合も年々増加していくと考えられる。その一方で、腎機能低下患者における降圧にはさまざまな障壁が存在し、血圧コントロールが不十分なケースも少なくない。腎・高血圧の専門家の先生方から、治療の現状や課題、今後目指すべき方向性など、幅広い視点でご討論いただいた。

2013年4月13日(東京)

伊藤 今日、さまざまな機序の降圧薬を用いることができるにもかかわらず、血圧が十分にコントロールできていない患者さんも少なくありません。たとえば腎機能が低下している患者さんの降圧をどのように行えばよいのでしょうか。利尿薬ではナトリウム(Na)利尿の調節に限界があることなどは、われわれが直面している大きな問題の一つだと思います。そこで本日は「腎機能障害における降圧治療」をテーマに議論したいと思います。



糖尿病性腎症患者の
病態が変わり、
レニン-アンジオテンシン系
遮断薬では不十分な病態も

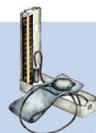
伊藤 柏原先生、最初に腎機能低下患者に対する降圧治療の現状についてお話いただけますか。

柏原 かつては透析導入の原疾患の第1位は慢性糸球体腎炎でした。しかし、早期診断、早期治療が確立したことによって治癒可能な疾患となり、減少していきました。その一方で、1990年代から、糖尿病の増加とともに糖尿病性腎症患者が増加してきました。糖尿病性腎症の予後は非常に悪く、多くの患者が末期腎不全へと進展していきました。ところが、アンジオテンシンII受容体遮断薬(ARB)が用いられるようになってからは、降圧効果に加え腎保護作用、蛋白尿低下作用が得られるようになり、予後はかなり改善されました。

しかし、より強力にレニン-アンジオテンシン系(RAS)を抑制すれば、より予後が改善されるとの考え方から、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬や直接的レニン阻害薬をARBと併用したいくつかの試験では、よい結果は得られませんでした。

その原因の一つとして、糖尿病性腎症の病態が変わってきていることが考えられます。1988年から1994年にかけて行われた全米健康・栄養調査の報告¹⁾では、糖尿病性腎症と診断された患者のうち、約30%がアルブミン尿や網膜症を合併していませんでした。また、1型糖尿病患者では微量アルブミン尿の段階で糸球体濾過量(GFR)が急速に低下している病態があるという報告もあります(図1)²⁾。これらは、いわゆる古典的な糖尿病性腎症の病態ではありません。先にあげたRASを二重に抑制する試験では、糖尿病性の腎動脈硬化症、あるいは細動脈レベルの動脈硬化を有する患者が多く含まれていたのではないかと考えられます。

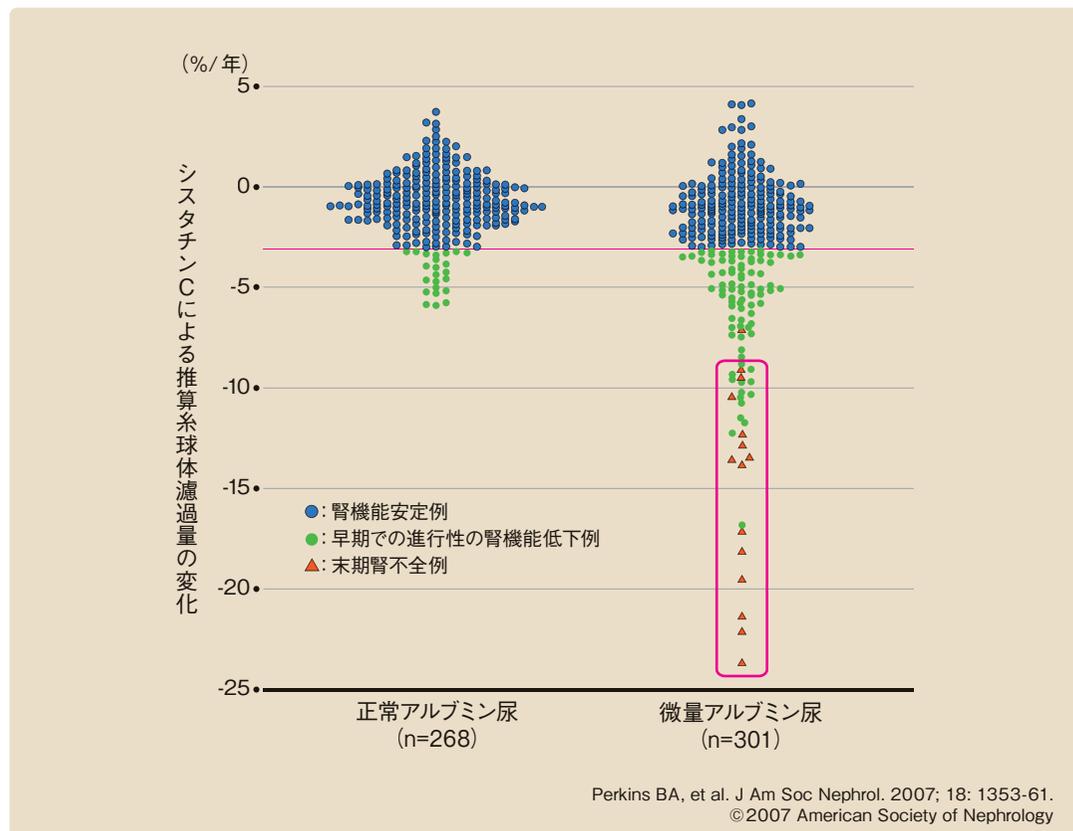
そのように蛋白尿がみられずに腎機能が低下した患者は、RASを強く抑制すると急性腎不全を起こしやすいような高リスク群である可能性も考えられます。



高齢患者に対しては心腎連関の
仲介要因へ介入し、
悪循環を断ち切ることが重要

柏原 わが国では著しく高齢化が進行していますので、治療の対象集団の病態も年々変化していると思います。加齢による腎機能低下の特徴としては、腎血流量の低下、GFRの低下、尿細管機能

図1 正常～微量アルブミン尿の段階で腎機能が進行性に低下する一群



の障害、Naの濃縮能や希釈能の低下、カリウムの異常などがあげられます。また、年齢別の慢性腎臓病 (CKD) の構成をみますと、高齢者ほどアルブミン尿や蛋白尿を合併せずにGFRが低下する患者が多いことも特徴で(図2)³⁾、これらの患者ではRAS遮断薬だけでは不十分ともいわれています。

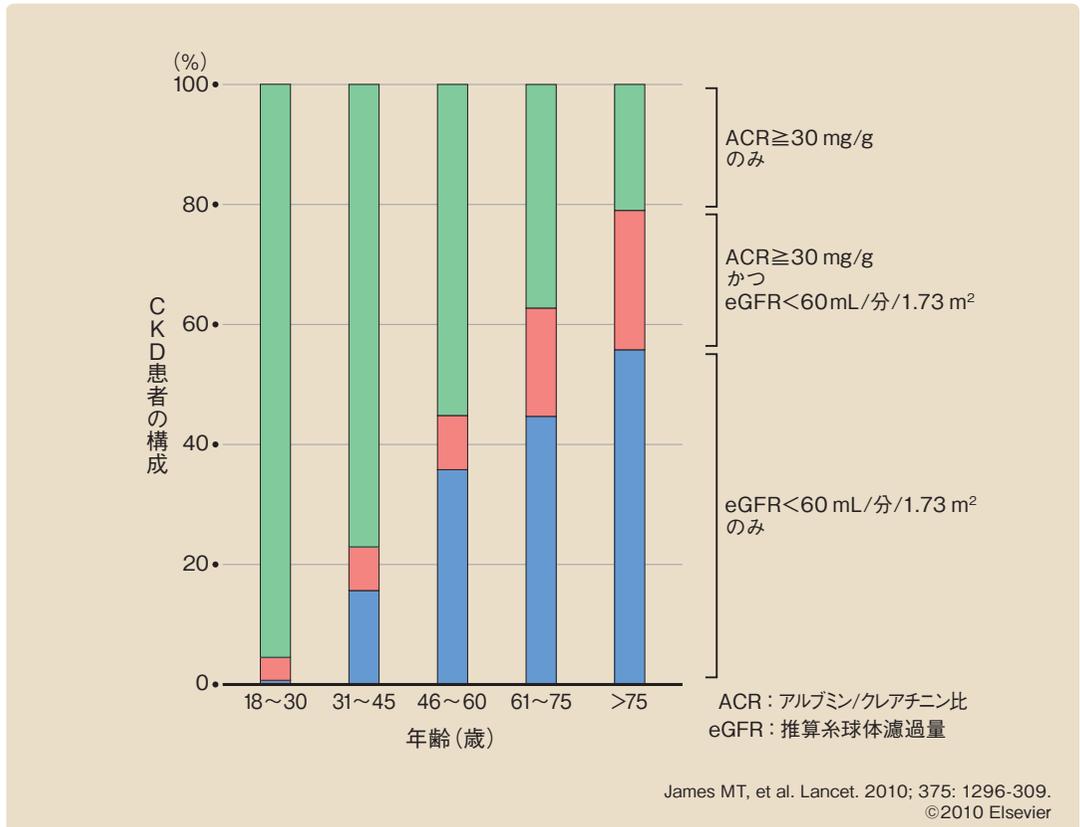
また、高齢者では心不全と腎疾患を併発していることが少なくなく、両者は互いに悪影響を及ぼし合っていることが明らかになっています。その介入要因への介入として、水・体液異常の是正が重要になります。では利尿薬がよいのかというと、とくにサイアザイド系利尿薬は血流低下による腎機能障害を起こしやすいことやRAS・交感神経系を



伊藤貞嘉氏

活性化するという問題があります。また、日本人ではARBとサイアザイド系利尿薬を併用すると、単剤投与にくらべて尿酸値が上がりやすいということも示されています。ACCOMPLISH⁴⁾では、利尿薬とACE阻害薬の併用よりも、Ca拮抗薬とACE

図2 加齢とともに糸球体濾過量(GFR)低下のみのCKDの比率が増加する





柏原直樹氏

阻害薬の併用で腎保護効果が高いという結果でした。サイアザイド系利尿薬が腎血流量を低下させることも一因になっているのではないかと思います。

ですから、RAS遮断薬のつぎの一手として、急性腎不全のリスクや代謝面への影響を回避しつつ、心腎連関を断ち切るような治療法が重要になると思います。



糖尿病性腎症の病態は
いまだ明確でなく、まずは
病変進行の正確な評価が課題

伊藤 ありがとうございます。腎機能低下患者の降圧治療について、患者の特徴から現治療が抱える問題について述べていただきました。

西山 柏原先生が指摘された、糖尿病性腎症の病態が変わってきているように見えるという点は非常に興味深いのですが、どのような要因が考えられるのでしょうか。

柏原 細動脈硬化病変が増えてきたのではないかと思います。また、蛋白尿があまりみられなくなつたともいわれていますね。

南学 さまざまな治療薬によって糖尿病のコントロールが以前とくらべ格段に向上したことも大きな要因ではないでしょうか。たとえば最近の研究では、糖尿病性腎症の初期にみられる、GFRが上昇する過剰濾過 (hyperfiltration) という病態はもう存在していないとしているものもあります。

西山 糖尿病性腎症に合併する高血圧の原因は、インスリン抵抗性、Na貯留、動脈硬化の進行などいろいろな要素がありますので、何を降圧のターゲットとして考えればよいのかわからないこともあります。

伊藤 糖尿病性腎症の病態は、まだ的確に掴めていませんね。血圧もちろん重要ですが、糖尿病性腎症で糸球体に障害がある場合には、まずは蛋白尿を減らすということが治療のターゲットになるでしょう。蛋白尿を減らすことが末期腎不全のリスクを低下させるとされています。一方で、腎臓での虚血～動脈硬化については、治療法以前にその評価が正確にできていませんので、まずはそこから取り組む必要がありそうです。



利尿薬のデメリット
—腎血流量の低下と
強制的に生じるNaの排泄

柏原 先ほど降圧治療の課題として述べた「サイアザイド系利尿薬による腎血流量の低下」について、伊藤先生にお聞きしたいのですが、これにはどのような作用メカニズムが影響しているのでしょうか。

伊藤 体液量の減少が主体であると思います。

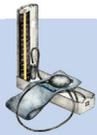
柏原 サイアザイド系利尿薬を2週間ぐらい持続して投与すると、血管拡張作用を示すということもいわれていますが、それも降圧に寄与しているのでしょうか。

伊藤 体液量が増えると末梢血管を守るために血管が収縮し、高血圧が起こります。そこにサイアザイド系利尿薬を投与すると、体液量の減少によってある程度血管が拡張するとはいわれています。しかし、それ自体がどこまで降圧に影響するかわかりません。

柏原 やはり利尿薬による降圧では、体液量を減

少させるという利尿作用自体が重要であって、それに加えて腎血流量を減らさないということができればよいですね。

伊藤 とくに腎機能が悪い患者さんや食塩感受性高血圧の患者さんに対しては、Naのコントロールをしつつ、きちんと降圧できる薬剤が理想ですが、利尿薬は状況に関係なく、Naを強制的に排泄してしまうという問題があります。



尿細管でのNa再吸収は、酸化ストレスの亢進をもたらす

西山 サイアザイド系利尿薬は遠位尿細管でのNa再吸収を抑制しますが、たとえば近位尿細管でNa再吸収を抑えるような薬剤があれば、近位尿細管でのNa再吸収の状態を感知して遠位尿細管で再吸収の調節が働くといったような効果が期待できるのではないのでしょうか。

伊藤 血圧が上昇すると近位尿細管でのNa再吸収が低下しますが、それによって腎髄質の酸化ストレスが増えるという成績もあります。髄質における酸化ストレスはさまざまな要因によって生じますが、その一つが遠位尿細管でのNa再吸収が増えることによって酸素消費量が増加することです。

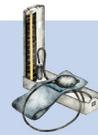
西山 そうすると、近位尿細管でNa再吸収を抑制することが負の作用をもたらす可能性もあるということですね。



南学正臣氏

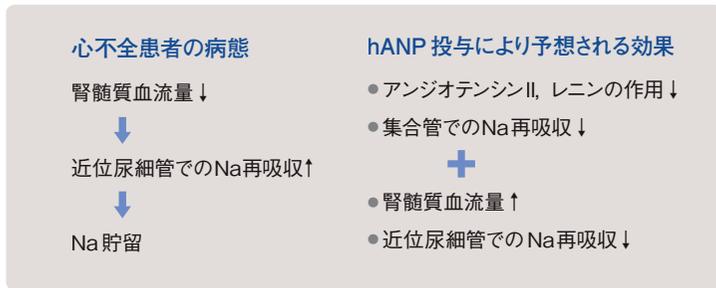
RAS 遮断薬は腎障害を悪化させる要因の一つである低酸素 (hypoxia) を改善しますが、たとえば病態によってはほかの血管拡張薬、あるいは利尿薬のほうがよいというデータはあるのでしょうか。

南学 基本的にどの病態でもRAS遮断薬は低酸素を改善します。伊藤先生がおっしゃったように、尿細管でのNa再吸収は非常にエネルギーを消費するプロセスなので、利尿薬でもそれを抑えることによる低酸素の改善は実験動物でみられています。ただ、利尿薬はCKDの長期的な予後を改善するエビデンスがあまりないので、利尿薬によって得られる程度の低酸素の改善がどれくらい病態生理学的に意味をもつのかはよくわかりません。



腎髄質の血流量を増加させることで心不全の病態が改善

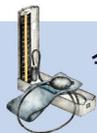
伊藤 柏原先生から心不全と腎疾患の関連についても指摘いただきましたが、実は心不全患者のなかには、GFRが正常に維持されている人も少なくありません。しかし、GFRの低下がみられない心不全患者でもNa貯留が起こっていることがあります。これには近位尿細管でのNa再吸収の増加が影響しています。その原因の一つとしては、正常人にく



らべて心不全患者では腎髄質の血流が低下しているということが考えられます。GFRと髄質血流は関連していませんので、GFRが正常であっても髄質血流が低下している可能性があるのです。

西山 心不全のときに hANP を投与すると、あまり GFR は変化せずに心不全の病態が改善するケースもありますが、これは髄質血流が増えることが要因だと考えられますか。

伊藤 そう思います。心不全患者に hANP を投与すると、利尿薬の効果が出やすくなります。心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) はアンジオテンシン II やレニンの作用を抑制し、集合管での Na 再吸収を低下させると同時に、髄質血流を増やすことによって、近位尿細管での Na 再吸収も抑制していると考えられます。とくにこの効果は心不全のようなアンジオテンシン II のレベルが上昇した病態で強くみられるといわれています。



今後は内因性の Na 調節機能を
増強させるような
降圧治療が重要となる

伊藤 そのほかに、腎機能低下と降圧について注意すべき点などありますでしょうか。

南学 血圧変動性 (blood pressure variability) に注意することも重要だと思います。高齢患者では、夏に降圧薬を多量に服用して炎天下で仕事をしたために過剰降圧となり、腎機能が悪化するようなケースもあります。血圧変動性を意識して治療にあたれば、こうしたケースも防げると思います。

伊藤 Ca拮抗薬でも、RAS遮断薬でも、一つの作用機序だけでは過剰降圧は起こりません。複数の要因が組み合わされたときに非常に大きく血圧が低下することがあります。たとえば炎天下で RAS遮断薬と利尿薬を併用すると、Naを排泄する作用が過剰に働いてしまうわけです。ですから、



西山 成氏

Naが過剰な場合にだけ排泄し、逆に少ないときは排泄しないということができればよい。たとえば ANPなどの内因性の調節機能を必要に応じて増強するというような考え方も重要ですね。

柏原 これまでの降圧治療は、何か過剰なものを抑制するという概念でしたが、本日の話をまとめますと、RASを抑制しつつ内因性の防御機能を強めるといった概念をもつことも今後の方向性の一つと考えてよいでしょうか。

伊藤 そうした降圧治療は非常に重要だと思います。本日はありがとうございました。

references

- 1) Kramer HJ, et al. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2003; 289: 3273-7.
- 2) Perkins BA, et al. Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 1353-61.
- 3) James MT, et al. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet*. 2010; 375: 1296-309.
- 4) Bakris GL, 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.