

## 腎疾患合併症のある高血圧の治療

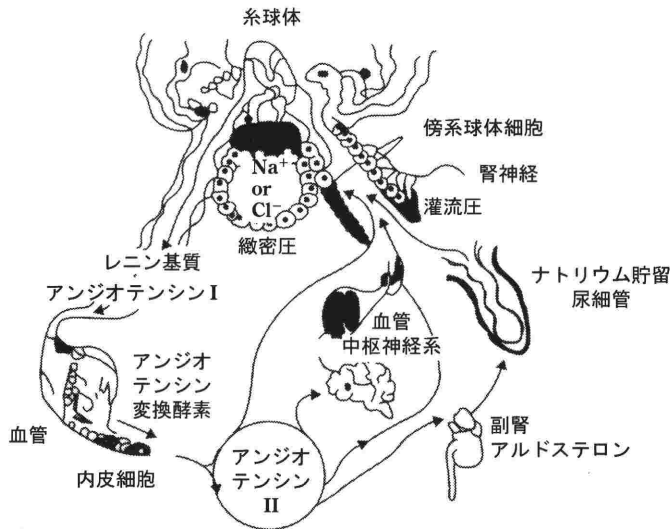
鈴木 洋通\*

キーワード：ACE 阻害薬，カルシウム拮抗薬，morning surge，IgA 腎症，糖尿病性腎症，高齢者高血圧

レニン-アンジオテンシン系が血圧調節の鍵を握っている(図1)

レニンアンジオテンシン(R-A)系が血圧調節に最も重要であることはよく知られている。筆者はこのことを以下の様に考えている。図1をみるとわかる様にレニンが合成・分泌される傍糸球体細胞

胞には全身で発生するすべての情報が様々な形で伝えられている。人間の体内で発生する情報は大きく分けて物理的な量で伝えられるもの—例えば血圧(mmHg)，流量(ml/分)神経伝達による電圧(voltage)や周波数(cycle)—と化学的な変化で伝えられるもの—有機物質としてホルモンをはじめとする生理活性物質，無機物質として電解質—がある。この傍糸球体細胞は圧や張り応力を感じし，神経支配を受け，かつ様々な生理活性物質の受容体を有し，さらには，遠位尿細管に到達するCl量



レニン・アンジオテンシン系と全身との関わり

図1 生体の血圧，水電解質代謝の中心をなすレニン-アンジオテンシン系

レニンを合成分泌する傍糸球体細胞には圧を主体とする物理的情報，血液中に含まれる有機化学的情報，電解質の情報(無機化学)として遠位尿細管よりクロライド，腎交感神経より物理生物学的情報が入る。それらを統合しているものとしてレニン分泌が起こる。それが基質であるアンジオテンシノーゲンに酵素であるレニンが働き，アンジオテンシンIが作り出される。このアンジオテンシンIはほとんど生物活性がなく，これがアンジオテンシン変換酵素(ACE)により強い生物活性を有するアンジオテンシンIIに変換され，血管，心臓，神経系，副腎，腎臓などのあらゆる組織に作用し，急性に，また慢性に様々な作用を及ぼす。

\*埼玉医科大学腎臓内科

により、NaCl 摂取量の調節に関する情報を受けている。これらはすべて人体で発生し、かつ血圧調節に深く関連する重要な情報である。これらの情報がすべて集約されて、レニンの合成遊出という形で全身に伝えられていく。レニンは酵素であることより基質であるアンジオテンシノーゲンと反応して、弱い生理活性をもつアンジオテンシン(Ang)Iをつくり出す。このAng Iはほとんど活性をもたずに血液中を流れて、各臓器の血管の内皮細胞にあるアンジオテンシン変換酵素(ACE)により強い生物活性を有するAng IIに変換される。このAng IIはそれぞれの細胞が有している受容体に結合して作用していく。

### 腎臓ではR-A系が常に主体となっている

腎障害の進行因子として血圧と同時に重要視されているのが蛋白尿である。蛋白尿の発症機序の1つに糸球体内圧の上昇があげられる<sup>1)</sup>。この糸球体内圧の調節は輸入輸出細動脈の血管抵抗のバランスによって主に行われている。特に輸出細動脈の血管抵抗が重要視されている。この血管抵抗を調節している大きな因子の1つにAng IIがあげられている。したがって蛋白尿を減少させるには、この糸球体内圧を減少させること、すなわち、Ang IIの作用を何らかの形で減弱させることが求められている。そこで腎障害の進行をくい止めるにはいわゆるR-A系抑制薬とされるACE阻害薬やAII受容体拮抗薬が用いられる最大の根拠となっている。

### なぜ腎実質障害があると血圧が上昇するのか

一般に図2に示す様な考え方がなされている。すなわち、ここで重要なことは、腎臓が血圧とレニンの分泌調節を食塩を介して行っている点である。腎臓に何らかの障害があるといわゆる圧・利尿機構が作動しその結果食塩をとり過ぎれば、血圧は上昇し、減塩にすることにより血圧の上昇を少なくすることが可能となる。この圧利尿機構の明確な分子機構については現在に至るまで不明のままであるが<sup>2)</sup>、様々な血管作動物質が関与している可能性が示唆されている。

その中でもとりわけアンジオテンシンIIは主要な役割を果たしていることは言うまでもない。そ

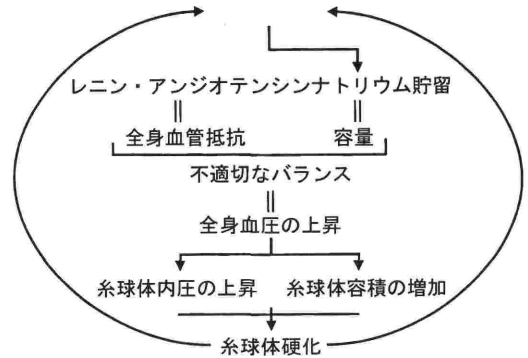


図2 血圧調節機構にはたす容量とレニン-アンジオテンシン系の役割

塩分が容量、アンジオテンシンIIを全身の血管抵抗をあらわすものと考えその不適切なバランスにより血圧が上昇傾向となる。

ここで、腎実質性障害はこの食塩・レニン・血圧の3つを軸として考えることで、筆者は分かり易くなると考えている。一般に高血圧ではレニンと食塩摂取量の関係はゆるやかな双曲線を示すことが認められている。すなわちレニンの分泌亢進が起こるのは減塩になった状態で、逆にレニンの分泌抑制は高塩にすることによって起こる。腎実質性障害ではこの関係が複雑になっている。すなわち、加塩の状態でも十分にレニン分泌が抑制されず、逆に減塩の状態ではレニンがより過剰に分泌される。すなわち、両者の関連は食塩が容量、レニンが血管抵抗と置き換えてみると容量×レニン=血圧が一定ということで保持されているのが通常である。しかし腎実質性障害が存在するとこの関係が大きくなりすぎて血圧が上昇する。さらにこの上昇した血圧は腎臓の障害を惹き起こしてくる。そこでこれらがいわゆる悪循環を形成し、常に血圧上昇に進んで行くことが容易に理解出来る。さらに全身血圧の上昇は糸球体内圧の上昇、また糸球体容量の増加を惹き起こしてくることより、それがさらに糸球体硬化を惹き起こし、それにより腎実質障害がさらに進行していく。この増悪した腎実質障害により血圧はより上昇へと向っていく(図2)。

### 腎実質性障害を伴った高血圧の治療

#### A. 非糖尿病性腎症：大規模臨床試験の成績から

腎障害を伴う高血圧治療の有用性は古くから知られていたが、はじめてその降圧治療が腎障害の

進展を阻止することを示したのが有名な AIPRI (Angiotensin-converting-enzyme Inhibitor benazepril on the Progression of Chronic Renal Insufficiency)<sup>3)</sup> である。この研究で、ACE 阻害薬であるベナゼプリルが降圧とともに尿蛋白を減少させ、かつ腎障害の進展を抑制することをはじめて大規模臨床試験で示した。その後 MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)<sup>4)</sup> では、主として ACE 阻害薬を使用し、蛋白尿が 1g/日以上では降圧目標として 125/75mmHg とより低く降圧を行った方が、腎障害の進展阻止効果が大きいことを明らかにした。さらに REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy)<sup>5)</sup> では血圧と同時に蛋白尿が腎疾患の進行に重要な働きをしていることが明らかにされた。このことより降圧のみならず蛋白尿も減少させることが腎障害の進行を抑制することになる。この降圧とともに蛋白尿減少が重要であるからこそ R-A 系抑制薬であるアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬とアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) は腎障害の進行阻止に充分な効力を発揮するとされている。ARB についての成績は未だ十分ではないが、ACE 阻害薬については、Jafar ら<sup>6)</sup> が 11 の無作為コントロール試験を集め、総数 1860 名の患者について検討した論文が発表されている。それをみると、血圧は ACE 阻害薬を使用している群では収縮期、拡張期血圧ともに有意に低下している。さらに蛋白尿に関して有意に低下させている。さらに腎死 (透析導入、もしくは移植) でも、また血清クレアチニンの倍になる割合においても ACE 阻害薬はコントロールと比して有意に優れていることが明らかになっている。

## B. 糖尿病性腎症：主として AII 受容体拮抗薬の大規模研究における成果

AII 受容体拮抗薬は ACE 阻害薬と比して副作用が少ない点、また腎臓での蓄積作用がないことより、腎機能障害を有する場合にも比較的使い易いと考えられている<sup>7)</sup>。まず糖尿病性腎症に関して最近 4 つの大規模臨床試験が報告されたので、それらを紹介する。

### 1. RENALL (Reduction of Endpoint in NIDDM with Angiotensin II Antagonist Losartan) 研究<sup>7)</sup>

この試験は II 型糖尿病性腎症患者 1513 名、蛋白尿 (アルブミン、クレアチニン比  $\geq 300\text{mg/g}$ 、血

清クレアチニン値 1.5~3.0mg/dl で降圧薬による治療を行っている人を対象として、ロサルタン 50mg もしくはプラセボを投与し、血圧を 140/90mmHg 以下にすることを目標として 4 年間にわたり、日本を含む世界 29 カ国 250 施設で行われた。日本人も 100 例近くが含まれている。平均年齢は 60 歳で男女比は 3 : 2 前後であった。治験開始時の血圧は 152/82mmHg で血清クレアチニン値は 1.9mg/dl、HbA1c は 8.5% 前後であった。一次エンドポイントとして、血清クレアチニン値の倍増、末期腎不全 (透析導入を必要としたもの、あるいは移植となったものをあわせたもの)、総死亡で、これらを見てもみると末期腎不全への移行阻止と、クレアチニンが倍とになったものでみると、リスク低下率は 28% であった。この試験でさらに注目すべき点は、血清クレアチニン値が上昇し倍増した症例でもロサルタンを投与しつづけることで、さらなる腎障害の悪化を防ぐことが出来た点である。このことは、蛋白尿の減少効果を示していることからロサルタンの作用が効果を発揮していると思われる。以上より AII 受容体拮抗薬であるロサルタンは糖尿病性腎症において、この尿中蛋白排泄量を減らして、かつ腎障害の進行を抑制することが大規模研究ではじめて証明されたといえる。さらにこの研究では心不全による入院を有意に抑制したことは特記すべきである。

### 2. IDNT (The Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial)<sup>8)</sup>

この研究は 1,715 名の高血圧を伴う II 型糖尿病患者を 3 群 (①イルベサルタン 300mg/日、②アムロジピン 10mg/日、③プラセボ) に分け、目標血圧を 135/85mmHg 以下として経過観察を行った。第一次エンドポイントは血清クレアチニンの倍増、末期腎不全 (透析導入もしくは移植)、総死亡、第二次エンドポイントとして心病変とした。6 ヶ月平均の経過観察の結果は、一次エンドポイントではプラセボと比して 20%、アムロジピン群と比して 23% のリスク低下をもたらした。血清クレアチニンの倍増でみると、プラセボ群と比して 33%、アムロジピン群と比して 37% のリスク低下をもたらした。また末期腎不全でみると、他の 2 群と比して、イルベサルタン群では、23% のリスク低下をもたらした。また末期腎不全でみると、他の 2 群

と比して、イルベサルタン群では、23%のリスク低下をもたらした。一方総死亡および二次エンドポイントである心病変では三群間での差を見出すことは出来なかった。この研究はRENAALとは異なり3/4が白人で占められており、アジア人はほとんど参加していない。しかし平均年齢は59歳でかつ、男女比も3/2前後ではほぼ一致している。血圧は160/87mmHgとやや高く、血清クレアチニンは1.6mg/dlとやや低い。しかしRENAALと同じ様な糖尿病性腎症の集団を対象としていると考えてよい。結果もRENAALとほぼ同様の結果であったと言える。心血管病変で差が出なかった理由については不明であるが、RENAALと同様に心不全での入院はイルベサルタン群の方がリスクを低下させており、また心筋梗塞では不思議ではあるが、アムロジピンは心筋梗塞のリスクを低下させていた。

### 3. IRMA (Irbesartan in patients with type 2 diabetes and Micro albuminuria) 研究<sup>9)</sup>

II型糖尿病で高血圧(135/85mmHg以上)、および微量アルブミン尿(20~200 $\mu$ g/分)で、血清クレアチニン1.5mg/dl以下の560名を対象とし、プラセボ群、イルベサルタン150mg、300mgの3群に分けた。研究期間は2年とし、一次エンドポイントとして糖尿病性腎症、微量アルブミン尿が200 $\mu$ g/分以上になる、あるいは微量アルブミン尿が30%以上増加に至るまでの期間とした。結果は、イルベサルタン300mg服用者では5.2%、150mgで9.7%、プラセボ群で14.9%が一次エンドポイントに至った。一方、クレアチニンクリアランスや、血圧については3群間での差を認めなかった。

### 4. MARVAL (Microalbuminuria Reduction with Valsartan) 研究<sup>10)</sup>

II型糖尿病患者で微量アルブミン尿(20~200 $\mu$ g/分)および血清クレアチニン150 $\mu$ mol/l以下の患者にバルサルタン80mgあるいはアムロジピン5mgを24週間にわたって投与し、アルブミン尿に対する影響を検討した。さらに二次エンドポイントとして、血圧が140/90mmHg以上でどうであったか、あるいは、どの程度正常アルブミン尿の範囲にもどったかを検討した。降圧目標としては135/85mmHgとした。全部で683名の患者の中から332名が選ばれ、169名がバルサルタン群、163名がアムロジ

ピン群で、脱落は両群ともに23名と18名であった。両群の平均血圧は148/85mmHgであり、HbA1cは8.7%、高血圧の患者は65%含まれ、平均年齢は60歳であった。両群間で血圧の推移に関しては差異を認めなかった。しかし微量アルブミン尿はバルサルタン群で著明に低下したが、アムロジピン群ではほとんど低下しなかった。さらに微量アルブミン尿の正常化率でみると、バルサルタン群29.9%、アムロジピン群14.5%で有意にバルサルタン群の方が優れた効果を発揮した。一方高血圧群についての比較をみると、バルサルタン群で、アムロジピン群に比して有意に微量アルブミン尿を減少させた。

以上ここに紹介した、AII受容体拮抗薬のII型糖尿病の成績はいずれも、腎症の進行を抑制し、かつその効果には微量アルブミン尿や蛋白尿の減少が強く関連していることを示している。

### いかにして心血管系障害を予防するか

糖尿病性腎症はアルブミン尿からはじまり腎不全そして末期腎不全に至り、透析療法へと移行していく。そこで糖尿病性腎症により透析療法を受けている人の死因をみると心不全が26.1%、脳血管障害が12.6%、心筋障害が9.9%で実に50%近くが、心血管系障害で死亡している。このことから特に透析治療を受けている糖尿病患者では心血管系障害の予防もしくは治療が重要であるかが理解出来る。そこで糖尿病性腎症で心血管系障害のイベントを比較した大規模研究はほとんどなく、多くが腎症の進展予防効果に焦点をあてている。例えばRENAALでは、心血管系イベントの発生率はロサルタン群とプラセボ群で有意差が認められず、心不全による入院をロサルタン群は有意に抑制していた<sup>7)</sup>。一方IDNTでは、アムロジピン群の方がイルベサルタン群に比して有意に心筋梗塞の新規の発症を抑制していた<sup>11)</sup>。これら2つの大規模研究でみると血圧値が140/90mmHg前後であり、アメリカ糖尿病学会や他の国々のガイドラインが提唱している130/80~85mmHgまでの降圧が十分にはかかれていないことが影響しているのではないかと考えられる。糖尿病が有るか腎機能の低下例と正常例とで分けて検討した研究にMICRO (Microalbuminuria Cardiovascular Renal Out-

come), HOPE(Heart Outcome and Prevention Evaluation)がある<sup>12)</sup>. この研究でみると糖尿病群で具体的に血圧をどこまで下降させたかは明らかではないが, 少なくとも収縮期血圧を140mmHg以下としており, それではACE阻害薬が明らかに心血管系イベントを抑制していた. ACE阻害薬がII型糖尿病性腎症の進展を抑制するという大規模研究の成績がないのでACE阻害薬がII型糖尿病性腎症の進行抑制をするということは断言出来ないが, 少なくともACE阻害薬は糖尿病においても心血管系障害を抑制することがこのHOPE試験で明確に示されている. また最近行われたLIFE(Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study)では糖尿病で高血圧を伴い, かつ左心室肥大を有し, かついくつかの危険因子を持ついわゆる重症高血圧に対して, ロサルタンと $\beta$ 遮断薬であるアテノロールの比較検討を行っている<sup>13,14)</sup>. この試験でも収縮期血圧は140mmHg以下となっていない. しかしロサルタンはアテノロールと比して心血管イベントを有意に抑制している. 以前に糖尿病で高血圧合併例をみたUKPDS(United Kingdom Perspective Diabetes Study)ではACE阻害薬カプトプリルと $\beta$ 遮断薬アテノロールとの間で差異は認めていなかった<sup>15)</sup>. 血圧の下降度はURPDSの積極下降群とLIFEのそれとではほぼ同程度である.

以上から浮び上ってくるポイントとしてはレニン・アンジオテンシン(R-A)系抑制薬としてのACE阻害薬とAII受容体拮抗薬を用いてさらに加えるに十分な降圧が必要とされるということと思われる.

#### 心血管系疾患の予防では何に力点を置くか

糖尿病性腎症で透析を受けている人達の死因で, 脳血管障害が12.6%, 心筋障害が9.9%という比率は糖尿病を有しない慢性糸球体腎炎から透析を受けている人達の死因(心不全7.4%, 脳血管障害12.0%, 心筋障害6.7%)と比較してみると, 脳血管障害はほとんど差異がないが心筋障害は明らかに糖尿病の方が多いたことがわかる. このことは本邦では, 従来高血圧では脳血管障害が心臓関連の障害に比して4倍近く多いことより脳血管障害がより一層重要であるとする考え方とは少し異なる可

能性を念頭に入れておく必要がある. すなわち, 糖尿病性腎症においては, 心臓も脳も同時に保護することが求められている. 従来脳血管障害では降圧をはかることが, 心筋梗塞ではR-A系抑制薬を用いることが重要であることが, 多くの大規模研究やメタ・アナリシスにより示されてきた<sup>16)</sup>. したがって, それから学ぶべきことは, くり返しになるが, 糖尿病性腎症の治療には降圧治療とR-A系抑制薬の使用が求められることになる.

#### どのレベルの降圧治療が必要か

米国糖尿病学会や各国の高血圧のガイドラインをみても糖尿病に高血圧が合併している場合には少なくとも130/80mmHgを目指すとしてされていることより糖尿病性腎症でもそのレベルがよくされる<sup>17)</sup>. 何故140ではなくて130mmHgであるかについては明確には断定は出来ないが, 糸球体内圧をより一層低下させるのに必要な全身血圧のレベルではないかと考えられている.

#### R-A系抑制薬をどう使うか

R-A系抑制薬であるACE阻害薬やAII受容体拮抗薬をどの様に使うかについては一定の見解が得られていない面もある. ACE阻害薬の多くは腎蓄積性であることより, 糸球体濾過量の低下している症例ではACE阻害薬の血中濃度が上昇することも知られている<sup>18)</sup>. それに対してAII受容体拮抗薬は胆汁排泄のものもあるが, 多くは50%以上が胆汁に排泄される<sup>19)</sup>. したがって蓄積性は少ないと考えられる. これらを考えるとAII受容体拮抗薬の方が大規模研究の結果も出ていることより使い易いと思われる. 投与量として判明しているのはニューロタンであれば75mg/日<sup>7)</sup>, ディオバンであれば少なくとも微量アルブミン尿に対しては80~160mg/日となる<sup>10)</sup>. さらに最近, II型糖尿病性腎症および非糖尿病性腎症において, ACE阻害薬とAII受容体拮抗薬が蛋白尿減少において併用効果のあることが明らかにされた<sup>20,21)</sup>.

#### 糖尿病性腎症は単一の疾患ではなく, いくつかの疾患のあつまりである可能性がある

現在臨床の現場で糖尿病性腎症の患者さんをみると大きく分けて3つのタイプがあることに

気がついている医師が多いのではないだろうか。我々のところでまとめた成績では、①40歳未満、②40歳以上65歳未満、③65歳以上に大別された。40歳未満では、血圧が高く、心肥大を認めるものが多い。症状としては全身の浮腫を呈するものが多い。この群では、血清クレアチニン値は4.0mg/dl以下のことが多く、かつネフローゼ症候群を呈する。②40歳頃より糖尿病となり、その後ゆっくりと腎障害が進行し透析となるもの。③70歳を過ぎて比較的網膜症の程度も軽いが、少しずつ腎障害が進行するもので、比較的血管病変を伴っていることが多い。これらはもちろん厳密に区別出来るものではないが、大凡にわけられるのではないかと考えている。我々の教室では、これら3つの糖尿病性腎症には基本的には降圧治療とR-A系抑制薬の使用で治療を行うが、若干の相違もあり、それらについてここで簡単に記しておきたい。

#### A. 40歳未満で浮腫を主体とするタイプ

このタイプは血圧も高く、心肥大を伴っており利尿薬では浮腫がとり切れないことが多く、また大量の利尿薬を使用すると腎機能の低下が進行する。この場合、血清クレアチニン値が4.0mg/dl前後であっても血液透析治療によって水分を除去し、全身症状の改善をはかることが重要と思われる。血圧はなるべく低く保つことが肝要であるが、多剤の併用療法にも拘らず十分に血圧が下降しないことが多い。

#### B. 40歳から65歳くらいまでの典型的II型糖尿病性腎症

このタイプが一般にII型糖尿病のなかでも糖尿病性腎症といわれているものであり、通常行われている治療法—降圧とR-A系抑制薬の使用—が最も効を奏する。

#### C. 高齢者の糖尿病性腎症

このタイプの糖尿病性腎症は比較的進行が遅いが、しばしば血管障害とくに動脈硬化病変を伴ってくるので、あまり急に血圧を下降させるのはよくないと考えられる。したがってこのタイプは140mmHg前後の収縮期血圧がよいのではと考えている。

### 自験例について

#### A. 比較的若年者の初期のIgA腎症における降圧治療(図3)

IgA腎症においては一般的には初期においては高血圧を呈する人が少ない。しかしその高血圧という範囲がもし収縮期血圧130あるいは拡張期血圧80mmHgといったような低い、すなわちそれ以上を高血圧というように分類すると決して少なくないと考えられる。そこで我々は従来140/90mmHg以上で降圧治療を始められていたが、低い血圧でカットオフとし130/80mmHg以上の血圧を有している人達を対象として降圧治療を行い、明らかに血圧をより一層下げた場合には腎障害の進展を阻止し得ることが判明した<sup>22)</sup>。

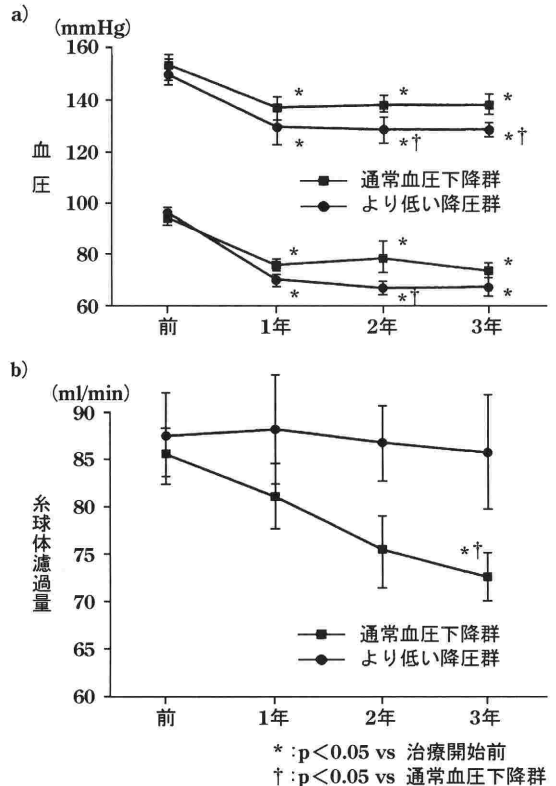


図3 若年者の慢性腎不全で通常より降圧した群と通常降圧群の糸球体濾過量への影響

若年者の慢性腎不全を対象とし、より血圧を下降させて方が糸球体濾過量の減少が少ないことがわかる。(文献22より)



**B. 中等度のIgA腎障害を対象とした成績**

腎機能障害が進行してくると段々と血圧が上昇してくる。それはひとつには当然ナトリウム貯留が起こってきて容量が多くなり血圧が上昇してくることによる。したがって血清クレアチニン値が2mg/dl前後、すなわち糸球体濾過量で60~50ml/分前後になってくると多くの症例で血圧が上昇してくる。そこで外来での血圧を130/85mmHg以下に出来るだけ下降させ、それと同時に家庭血圧を測定することにより、腎障害の進行が如何になるかを検討した<sup>23~25)</sup>。

この研究では腎障害があり、心肥大を有するものと有していないものとに分けて検討した。心肥大を有するものでは、最近の成績から朝の血圧の上昇を下降させる方がよいかどうかをまず検討した。朝の血圧の上昇には1つは夜間血圧が下降しないものと、いわゆる morning surge といわれているものの2つが混在しており、筆者はこれらを現実的に分けて診断および治療することは難しいと考えている。そこで家庭血圧を用いて朝の血圧を測定し、160/100mmHg以上ある群に対して、中枢作動薬であるグアナベンツを夜就寝前に用いることにより降圧を行った群とプラセボ群とに分け2年間の経過観察を行った。その結果、朝の血圧が150/90mmHg以下に抑制されている群では、明らかに心肥大の進展抑制が認められた。

このことは腎障害を有し、かつ心肥大を有する高血圧の治療では朝の血圧に留意することが重要であると判明した。

次に心肥大を伴わない中等度の腎障害(血清クレアチニン1.5~3.0mg/dl)に対して外来での血圧を130/85mmHg以下に出来る限り下降させる様に試みた。降圧薬としては、治療開始当初から長時間作用型カルシウム拮抗薬と胆汁排泄型のACE阻害薬の併用を行い、それにもし降圧が不十分であればループ利尿薬と中枢作動薬を加えた。3年間加療したのち、朝の血圧、外来の血圧、夕方の血圧の3つと腎障害の進行( $\Delta$ GFR)とを検討したところ、朝の収縮期血圧と $\Delta$ GFRの相関が $\gamma=0.66$ と最もよく、次に外来の収縮期血圧 $\gamma=0.42$ と外来の拡張期血圧 $\gamma=0.38$ の順であった。さらに朝の収縮期血圧が140mmHg以上と未満とで分けてみたところ、140mmHg未満に保持されていた群では有意

に腎障害の進行が抑制された。

以上より中等度の腎障害においては、心肥大のあるなしに拘らず朝の血圧とくに収縮期血圧が重要である可能性が示唆された。

**C. 高齢者の降圧治療について**

高齢者においては腎疾患がどのようであっても恐らく血管障害というものが重要な役割を果たしていると考えられる。しかも高齢者においてはどこまで血圧を下げれば良いのかといったことはあまり明確ではなくMDRD研究で高齢者の降圧基準を若年者と比して変えている。一方米国合同委員会案、あるいは世界保健機構/国際高血圧学会の一般の高血圧治療においては我が国と異なり降圧目標を変えていない。一方我が国では高齢者に対しては降圧目標を変えている。そこで我々の行った研究では140/90mmHg以下に降圧をするということが高齢者高血圧の検討を行った。高齢者高血圧に対してはカルシウム拮抗薬を他の高齢者高血圧の大規模研究と同様に第一次選択薬として用い解析を行ったところ収縮期血圧を150以下、130mmHg以上に保持することが高齢者の腎障害を伴った高血圧治療においては重要であることが判明した<sup>26)</sup>。これらの結果から腎障害を伴った高齢者の高血圧では腎障害を伴わない高齢者高血圧と同様に収縮期血圧を下降させればよいということが判明した(図4)。

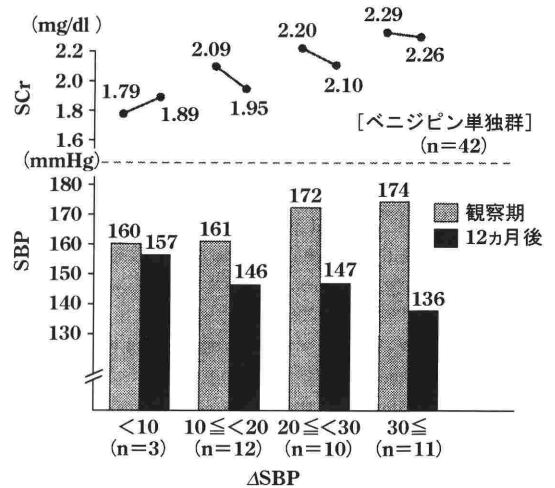


図4 高齢者の慢性腎不全でカルシウム拮抗薬を主体として降圧治療を行った時の血清クレアチニン(sCr)に及ぼす影響

高齢者の腎障害を有する患者では収縮期血圧(SBP)を140mmHg台に下降させた時が腎機能の維持に最も適していた。(文献26より)

## ま と め

腎障害(非糖尿病性腎症, 糖尿病性腎症いずれも)を伴った高血圧においては家庭血圧を十分に活用しながら若年者は比較的嚴重な血圧管理をまた中等度の腎障害においては早朝高血圧の重要性を考慮し高齢者高血圧においては収縮期血圧を重要視して降圧治療を行うことが良いと考えられた。そして降圧治療に用いる薬剤としては降圧をはかるためには我が国ではやはりカルシウム拮抗薬は欠かせないものであり, それに必ずACE阻害薬もしくはAII受容体拮抗薬を加えるということが重要であると考えられる。さらに心臓の状態を勘案しながらの治療も求められる。

## 文 献

- 1) Remuzzi G, Bertani T: Pathophysiology of progressive nephropathies. *New Engl J Med* 1998; 339: 1448-56.
- 2) Guyton AC: Arterial pressure and hypertension Philadelphia: WB Saunders; 1980.
- 3) Maschio G, Alberti D, Janin G, et al: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *New Engl J Med* 1996; 334: 939-45.
- 4) Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *New Engl J Med* 1994; 330: 877-84.
- 5) Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, et al: Chronic proteinuric nephropathies: outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1155-65.
- 6) Jafar T, Schmid CH, Landa M, et al: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.
- 7) 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.
- 8) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
- 9) Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. for the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8.
- 10) Viberti G, Wheeldon NM, for the MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study I: Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus. a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672-8.
- 11) Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al: Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003; 138: 542-9.
- 12) Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al: for the HOPE Investigation Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril; the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 629-36.
- 13) Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- 14) Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-10.
- 15) UKPDS: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
- 16) Neal B, MacMahon S, Chapman N: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000; 356: 1955-64.
- 17) Bakris G, Williams M, Dworkin L, et al: Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-61.
- 18) Brunner HR: ACE inhibitors in renal disease. *Kidney Int* 1992; 42: 463-79.
- 19) Brunner HR: Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000; 355: 637-45.
- 20) Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-24.
- 21) Taal MW, Brenner BM: Combination ACEI and ARB therapy: additional benefit in renoprotection? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 377-81.
- 22) Kanno Y, Okada H, Saruta T, et al: Blood pressure reduction associated with preservation of renal function in hypertensive patients with IgA nephropathy: a 3-year



follow-up. Clin Nephrol 2000; 54: 360-5.

- 23) Suzuki H, Moriwaki K, Kanno Y, et al: Comparison of the effects of an ACE inhibitor and alphabeta blocker on the progression of renal failure with left ventricular hypertrophy: preliminary report. Hypertens Res 2001; 24: 153-8.
- 24) Suzuki H, Moriwaki K, Nakamoto H, et al: Blood pressure reduction in the morning yields beneficial effects on progression of chronic renal insufficiency with regression of left ventricular hypertrophy. Clin Exp Hypertens 2002; 24: 51-63.
- 25) Suzuki H, Nakamoto H, Okada H, et al: Self-measured systolic blood pressure in the morning is a strong indicator of decline of renal function in hypertensive patients with non-diabetic chronic renal insufficiency. Clin Exp Hypertens 2002; 24: 249-60.
- 26) Suzuki H, Saruta T: Effects of calcium antagonist, benidipine, on the progression of chronic renal failure in the elderly: a 1-year follow-up. Clin Exp Hypertens 2001; 23: 189-201.