

## 10月度学術講演会

日	時	10月27日(土)午後2時
演	題	「あなたの10年後?—降圧の重要性—」
講	師	元川崎医科大学 腎臓・高血圧内科 准教授 富田内科医院 院長 富田 奈留也 先生
出席者数		16名
共催		第一三共(株)
情報提供		高親和性AT1レセプターブロッカー オルメテック錠について
担当		富永良子

現在、本邦の腎透析患者は30万人を超え、医療費は1兆5億円以上かかっている。

原因疾患では慢性腎炎は減り、高血圧性腎硬化症や糖尿病性腎症が増加している。透析患者の平均年齢や透析導入時の年齢も高くなっている。認知症患者の導入事例も増えている。

### 透析医療の今後

透析は2017年に32万人をピークに減少へ転じるといわれている。慢性腎炎の減少のためと考えられるが、糖尿病性腎症や腎硬化症は2019年まで増加するともいわれている。透析が減少する理由としては①親子、さらに夫婦間での腎移植の増加②透析導入せず死亡する高齢腎不全患者の増加③糖尿病、高血圧の管理による原疾患の改善などがいわれている。2010年の腎透析導入の平均年齢は67.8歳であり、導入例の3万7千人のうち65歳以上が63%以上を占めていた。2020年台後半には60歳以上の人口が86%を占めるようになる。高齢化とともに透析人口は増えていくと予想されるが、いかにこれを減らすかが重要である。

CKD(慢性腎臓病)という概念が提唱され、軽度腎機能低下は末期腎不全よりもむしろ心血管疾患の発症にも注意する必要があることがわかった。GFR60ml/min/1.73m<sup>2</sup>までは問題ないが40-60ml/min/1.73m<sup>2</sup>になると心血管系のイベントが2倍近くに増えている。さらに腎機能が悪化すると直線的に脳梗塞、心筋梗塞が増加する。

GFR40-60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>は血清クレアチニン値1.3 mg/dl程度であり、日常的にみかける数値である。腎機能低下の原因は第一に加齢であり、高齢者では血清クレアチニン値正常でも腎機能の低下を疑うべきである。その他の原因は肥満、喫煙、糖尿病、高血圧、脂質異常症などの生活習慣病による。我々が患者に対しすべきことは、肥満の解消、禁煙を勧める、糖尿病や高血圧の管理である。微量アルブミン尿の有無により心血管系のイベントに差がでる。微量アルブミン尿の出現は、軽度の異常ではあるが、微量アルブミン尿のある群とない群で、10年後の血管系イベントの発症率に大きく差がでる結果となった。

腎機能が低下している患者は動脈硬化が起きているのかを調べた。川崎医大腎臓内科でCKD341名、男女比1:1全例にアルブミン尿定量と年齢とクレアチニン値からGFRを計算した。CAVIを用いて動脈硬化の程度を調べた。CAVIはPWVと似ているが血圧値に依存しないので動脈硬化学会でも推奨されている検査である。調査した結果、CKDのステージが進行している患者は動脈硬化も進行していることが分かった。つまり、腎機能低下につれて動脈硬化も進行していた。ごく早

期の腎機能障害（CKD ステージ I、II）のアルブミン尿のある群とない群で CAVI を比較すると、アルブミン尿のある群で優位に動脈硬化が進んでいた。

高血圧患者にアルブミン尿はどれだけの人が呈するのか、AVA-E 研究が行われた。アルブミン尿の存在は、腎障害だけでなく心血管障害のリスクファクターであることはすでに報告されている。日本の高血圧患者のアルブミン尿の実態は尿中アルブミン/クレアチニン比検査が保険適応となっていないため不明な点が多い。この研究では、外来患者で高血圧のある人にアルブミン尿がどのくらい認められるか調べた。2009年9月から2010年3月までの約6か月間で8956例の患者の外来高血圧患者に尿中アルブミン/クレアチニン比（UACR）定性検査を実施した。患者背景はCKD20.8%、喫煙者18%、糖尿病35%、脂質異常症57%、心筋梗塞または脳梗塞の既往が約5%、合併症なしが19%であった。

蛋白尿定性検査では68.2%の患者が（-）、13%が（±）、合計して約80%の患者が問題ないと判断されていた。しかしUACRでは、57%が正常域で、異常域35%、高度異常域は7.9%あり、アルブミン尿陽性例は42.9%だった。尿蛋白（-）例においても、30%がUACR異常域あるいは高度異常域であり、尿蛋白（±）例では63%が異常域あるいは高度異常域であった。糖尿病の有無でみると、糖尿病のある患者ではアルブミン尿の陽性率は51%だった。糖尿病があると、アルブミン尿陽性率も増加するため、糖尿病患者は年1回でもいいので、アルブミン尿の定量を行うべきと考えている。

2型糖尿病の患者とアルブミン尿の関連性の発表があり、アルブミン尿が正常域でも、年々アルブミン尿が増える場合は、心血管イベントの頻度が高くなることが証明された。あくまでも観察研究なので、アルブミン尿が減ることにより、心血管イベントが減るかどうかは不明である。

腎臓の重要な機能は濾過である。ボーマン嚢の中で血管が球体になっており、これが糸球体である。輸入細動脈と輸出細動脈がある。この血管の内皮細胞が正常であれば、不要なものは濾過される。ラットでの実験を行った。糖尿病のラットでは初期段階から構造上の変化を伴い、糸球体が変形した。この変形した糸球体ではアルブミンが漏れて、近位尿細管で再吸収された。おそらく人間であっても、このような現象がみられる可能性がある。

ARBにより糖尿病ラットの濾過機能がどうなるのか調べた。早期に適切なARBを投与すると糸球体の状態を元に戻せる可能性が認められた。糸球体の前後にある輸入細動脈と輸出細動脈は正常であれば太さは同じだが、糖尿病ラットの糸球体において、輸入細動脈は拡張している。カルシウムチャンネルの異常があるか、プロスタグランジンが増えたかのいずれかである。また、輸出細動脈は収縮し、レニンアンギオテンシン系の異常が考えられ、RAS系の降圧剤を使用するのが有効だが、糖尿病発症早期では、高血圧がないので血糖コントロールが重要である。もし、高血圧を合併していれば早期にACE阻害剤、RAS系降圧剤を使用することが大切である。

#### 利尿薬について

腎臓の1日の濾過する水分量は180~200リットルといわれている。すべてが尿になるわけではなく、100分の1に濃縮される。ナトリウムは近位尿細管で60%、ループで20~30%、遠位尿細

管で7~10%、集合管で3~5%が再吸収される。

利尿薬にはループ系、サイアザイド系、カリウム保持性利尿薬がある。ループ利尿薬はヘンレ上行脚に働き、作用時間は短い(6時間)。サイアザイド、ループ利尿剤ともにKが低下するので、K製剤を補充する必要がある。ループ利尿剤はCa排泄促進作用があり、サイアザイド系はCa排泄減少作用がある。

降圧剤の副作用は、少量であればどれも変わらないが、利尿薬は多量に使用すると副作用の発現が高くなる。それでは利尿薬の合剤はどうか、カンデサルタンとサイアザイド系利尿薬の合剤を高齢者に投与した。結果は、心拍数が下がり、軽度Kの減少、尿酸値は正常範囲内だが軽度上昇した。GFRは影響なく、尿中アルブミン量は減少し、耐糖能は軽度改善をみた。利尿薬で耐糖能が改善したわけではないが、利尿薬であっても、血圧コントロールが良好であれば耐糖能障害は起きにくいのではないかと考えられた。

### Ca拮抗薬について

L型Caチャンネルは輸入細動脈に多数存在し、このため、通常のL型Caチャンネル拮抗剤(ニフェジピン、アムロジピン)は輸出細動脈に比し、輸入細動脈を拡張させる。輸出細動脈にはCaチャンネルが無いので拡張しない。通常のL型Caチャンネル拮抗剤(CCB)による血圧の降下が不十分な場合、糸球体内圧を上昇させる可能性が高いが、全身血圧がコントロールされていれば、糸球体内圧の上昇は起こりにくい。よって、腎保護の観点からは輸出細動脈にも作用する製剤が良いとされ、シルニジピン、エホニジピン、アゼルニジピンなどがある。作用機序は輸入・輸出細動脈に分布する交感神経を抑制し、動脈収縮を抑制させ、血管が拡張する。

臨床において、75歳以上48名平均年齢82.3歳に対し、6か月間、アムロジンからアゼルニジピンに同等薬価の用量で切り替えを行った。その結果、収縮期血圧および心拍数、アルブミン尿は有意に低下した。一方、拡張期血圧、GFR、耐糖能には変化はみられなかった。

### ARBで降圧効果不十分な場合どうするか。

軽度腎障害( $Cr > 1 \text{ mg/dl}$ )で、ARBで治療しても降圧できない患者にアゼルニジピンを併用した場合、収縮期血圧は低下した。インスリン抵抗性も低下した。降圧できたことが影響していると思われるがアルブミン尿も減少した。ARBを増量しなくても、CCBを追加すれば、ARBと同等もしくはそれ以上の効果があった。

Oscar研究という研究(米国心臓病学会で発表)で、ハイリスクの高血圧患者においては、高容量ARBよりも通常量ARBにCCB併用群の方が降圧でき、心血管イベントは同等であることが判明した。CKDの患者では、高容量ARBよりも通常量ARBにCCB併用群の方が、心血管イベント発生率は低かったことが判明した。以上の結果をふまえて、降圧剤を増量する場合、コスト面からも、まずCCBを追加する方が有益で、単剤で降圧するよりも多剤併用の方が効果的と考えられた。