Tohto University

Treatment selections for hypertension complicated by chronic kidney disease

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2022-08-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 長谷, 弘記 メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.50818/00000109

©東都大学2022

【総説】

慢性腎臓病に合併した高血圧の治療選択

Treatment selections for hypertension complicated by chronic kidney disease

長谷　弘記
Hiroki HASE

要　旨

慢性腎臓病は比較的高頻度に高血圧を合併する．高血圧は腎機能低下の要因であり，速やかに治療することが重要である．

糖尿病性腎症の際は，高血糖の持続によって筋原反応が破壊され，高血圧が糸球体毛細血管内圧に直接反映され，糸球体毛細血管内圧（PGC）が上昇する．治療として輸出細動脈を拡張させる，アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）またはアンジオテンシンⅡ受容体阻害薬（ARB）を用いる．

高血圧性腎硬化症は輸入細動脈内腔狭小化によって糸球体へ流入する血液量が減少しているのに加えて，体血圧が上昇しているため筋原反応によって輸入細動脈が収縮するため，糸球体血流量はさらに減少する．そこで，輸入細動脈を拡張させるL型Ca^{2+}拮抗薬を用いる．蛋白尿が1.0 g/g Crを超えた場合には糸球体過剰ろ過が生じていると考える．この様な状況では輸出細動脈を拡張させてPGCを低下させることが同時に必要となり，ACEIまたはARBを追加することをお勧めする．

キーワード：慢性腎臓病，糖尿病性腎臓病，高血圧，高血圧性腎硬化症，レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系

Ⅰ．はじめに

高血圧は加齢，糖尿病とともに慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）発症の主要な危険因子であることが示されている[1)]．高血圧と腎機能障害は，お互いに関連している．高血圧は腎機能障害を発症させ，また障害された腎機能をさらに低下させる．高血圧を速やかに治療することが重要であるが，CKDの原疾患を考慮した降圧剤を選択しないとかえって腎機能が低下する場合がある．

CKDの原因疾患として最も多い糖尿病性腎臓病（diabetic kidney disease; DKD）と高齢化に伴って増加傾向が続く高血圧性腎硬化症（hypertensive nephrosclerosis; HNS）に限定して，最も適切な降圧剤の選択について述べる．

青葉病院腎臓内科
E-mail：aoba-setagaya@c04.itscom.net

Ⅱ．糸球体の構造と機能

糸球体は血液をろ過する組織であり，片腎に約100万個あり，一人の人間には約200万個存在する．大動脈から分岐した左右腎動脈を経て輸入細動脈から糸球体毛細血管に至る．糸球体毛細血管で血液をろ過した（原尿産生）後に輸出細動脈となって傍尿細管毛細血管に至る．傍尿細管毛細血管が集合して腎静脈に至る．原尿は糸球体毛細血管内圧によって産生されるため，内圧が高いと原尿産生量は増加し，内圧が低いと産生量は減少する．

正常状態では糸球体毛細血管内圧（glomerular capillary pressure; PGC）は血圧の影響を受けない．体血圧が高い（高血圧）場合には輸入細動脈平滑筋が収縮して糸球体毛細血管への血流量を一定にする．一方，体血圧が低い場合には輸入細動脈平滑筋が拡張して同様に血流量を一定にする．この現象を「筋原反応（myogenic response）」と呼ぶ[2)]．

1．糖尿病性腎臓病

DKDとは糖尿病を合併したCKDの総称である．腎

生検で糖尿病性腎症の特徴を認めた場合にのみ糖尿病性腎症（diabetic nephropathy; DN）として扱うことになっているが，大量のアルブミン尿がCKDグレード3（CKDG3A3）の範囲で認められる場合，臨床的にはDNと判断して問題はない．また，DNと慢性糸球体腎炎（chronic glomerular nephritis; CGN）の合併，DNを伴わないCGNやHNSなどの合併率はDKDの約60%を占めると考えられる．これらのDKDの中で臨床診断が可能なのがDNを伴わない「糖尿病＋HNS」であり，アルブミン尿を伴わないのが特徴的である．

1）DNにおける糸球体障害のメカニズムと治療法

高血糖が持続することによって筋原反応は破壊される．その結果，高血圧が糸球体毛細血管内圧に直接反映され，PGC上昇に伴って糸球体過剰ろ過を来す．一方では輸出細動脈への血流が低下することによって傍尿細管組織が虚血に陥り，間質硬化が発生・進展する．これらを改善するには輸出細動脈を拡張させてPGCを正常化する必要がある．

選択的に輸出細動脈を拡張させるにはレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系を抑制する薬剤が有効である．具体的にはアンジオテンシン変換酵素阻害薬（angiotensin-converting enzyme inhibitor; ACEI）またはアンジオテンシンⅡ受容体阻害薬（angiotensin Ⅱ receptor blocker; ARB）を用いる（図1）．ACEIはアンジオテンシンⅠからアンジオテンシンⅡに変換するのを阻害して，アンジオテンシンⅡ濃度を低下させること，ARBは輸出細動脈に多く存在するアンジオテンシンⅡ受容体をブロックすることによって輸出細動脈を拡張させる（図2）．輸出細動脈の拡張によってPGCが正常化する結果，アルブミン尿の減少・腎予後の改善が得られる．これらの薬剤で体血圧のコントロールが不可能な場合には輸入・輸出細動脈を同等に拡張するβ-遮断薬やα-遮断薬を加える．チアジド系利尿薬はインスリン分泌を抑制するため十分な注意が必要である．一方，アンジオテンシンⅡは近位尿細管に作用して水とNaの再吸収を促進するため，ACEIやARBを使用すると循環血液量が減少する．発汗の多い夏季や乾燥の多い冬季には飲水量が不十分な場合には脱水症・糸球体ろ過量減少の原因となるので，特に高齢者への使用に

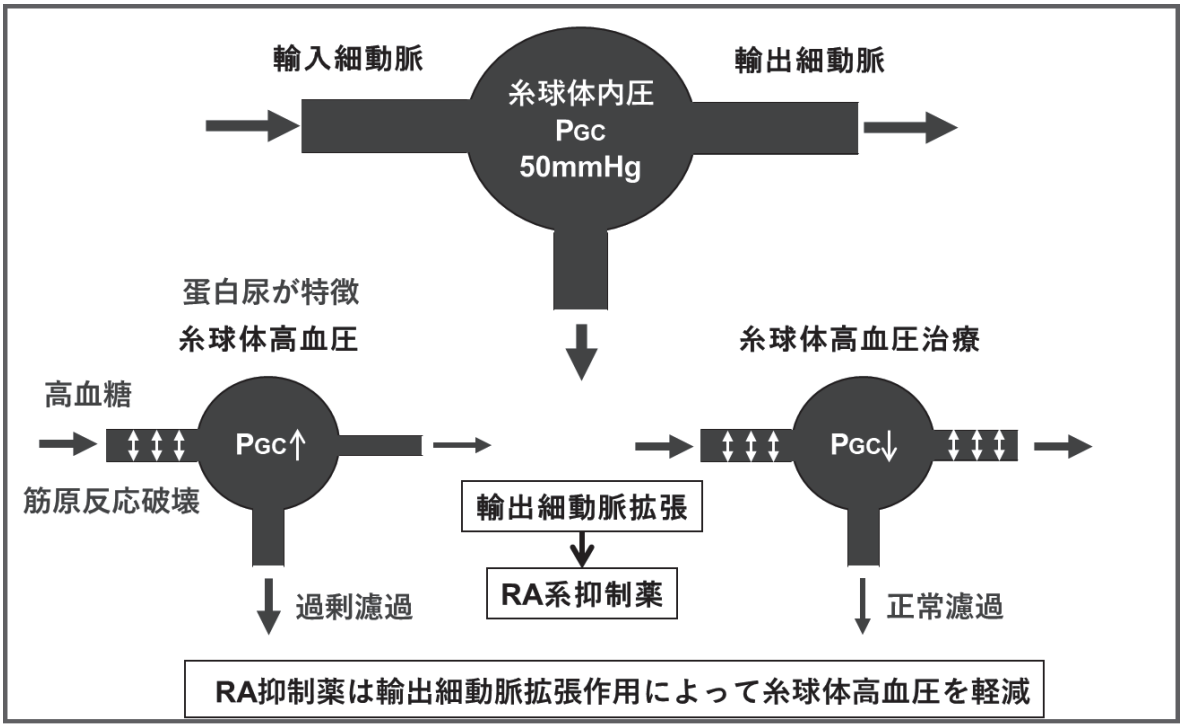


図1　糖尿病性腎症の病態と降圧剤選択
PGC：糸球体毛細血管内圧（glomerular capillary pressure）
RA：レニン-アンジオテンシン-アルドステロン（Renin-Angiotensin-Aldosterone）

は充分な注意が必要である.

2）DN・CGN合併における糸球体障害のメカニズムと治療法

DN・CGN合併症例は基本的にはDNと同様と考えて良い．輸出細動脈を拡張させることによってPGCを正常化し，蛋白尿が減少して腎予後を改善させる.

3）DNを合併しないHNSにおける糸球体障害のメカニズムと治療法

DN合併の有無は尿中にアルブミンの排泄を認めないことで容易に診断可能である．尿中アルブミン排泄量はスポット尿で，尿中アルブミン濃度と尿中クレアチニン濃度の測定で行う.「尿中アルブミン濃度（mg/dL）÷尿中クレアチニン濃度（g/dL）」が30 mg/gCr未満であればDNの合併は否定される．この場合の降圧剤の選択は後述する高血圧性腎硬化症と同様である.

2．高血圧性腎硬化症

HNSは長期間高血圧が持続することによって細動脈内腔が狭小化（動脈平滑筋肥厚）して糸球体への血流量が低下することによっておこる糸球体ろ過機能，輸出細動脈からの傍尿細管毛細血管血流低下による虚血性間質障害が病態の本質である．CKDG3レベルまでは尿中タンパク排泄を認めないのが特徴である．蛋白尿を認めないその他のCKDとしては，腎動脈狭窄症（腎血管性高血圧）とコレステロール塞栓症がある.

1）HNSにおける糸球体障害のメカニズムと治療法

HNSは輸入細動脈内腔狭小化によって糸球体へ流入する血液量が減少しているのに加えて，体血圧が上昇しているために筋原反応によって輸入細動脈が収縮するため，糸球体血流量はさらに減少する．結果，PGCが低下することによって糸球体ろ過量が低下する．輸入細動脈を拡張させ，血流量を増加させるにはL型Ca^{2+}拮抗薬を用いる（図3）．L型Ca^{2+}チャネル

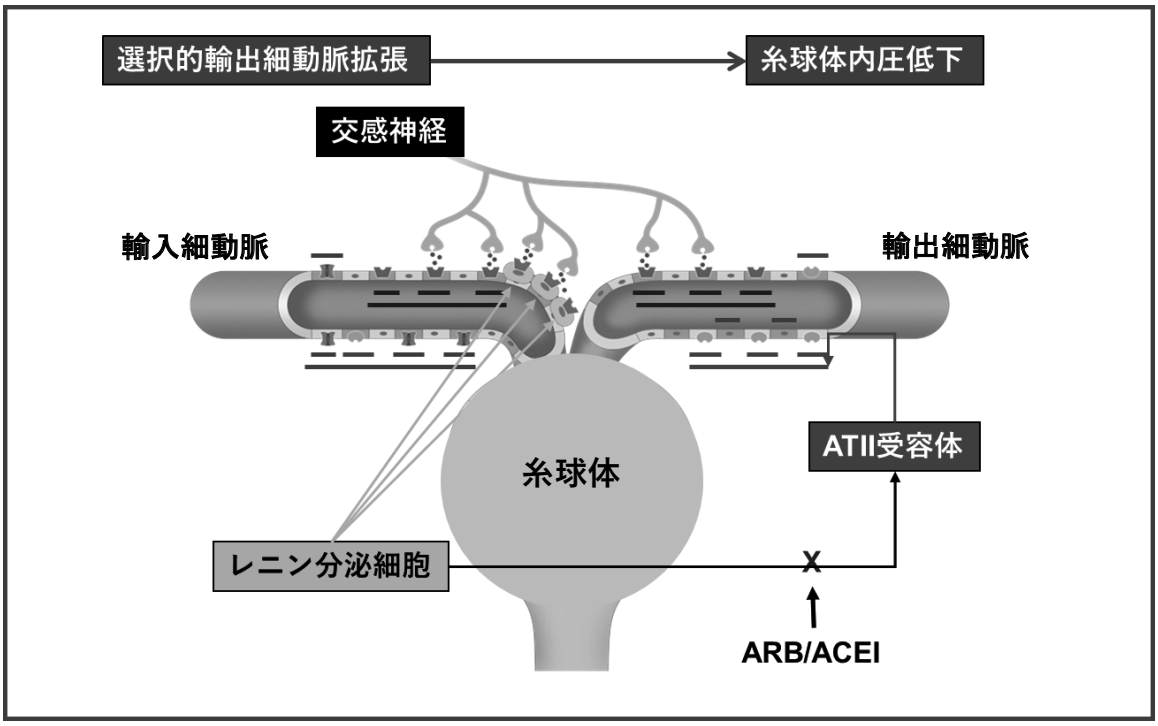


図2　輸出入細動脈におけるアンジオテンシンⅡ受容体の局在
ARB：アンジオテンシンⅡ受容体阻害薬（angiotensin II receptor blocker）
ACEI：アンジオテンシン変換酵素阻害薬（angiotensin-converting enzyme inhibitor）
ATII受容体：アンジオテンシンⅡ（angiotensin II）受容体

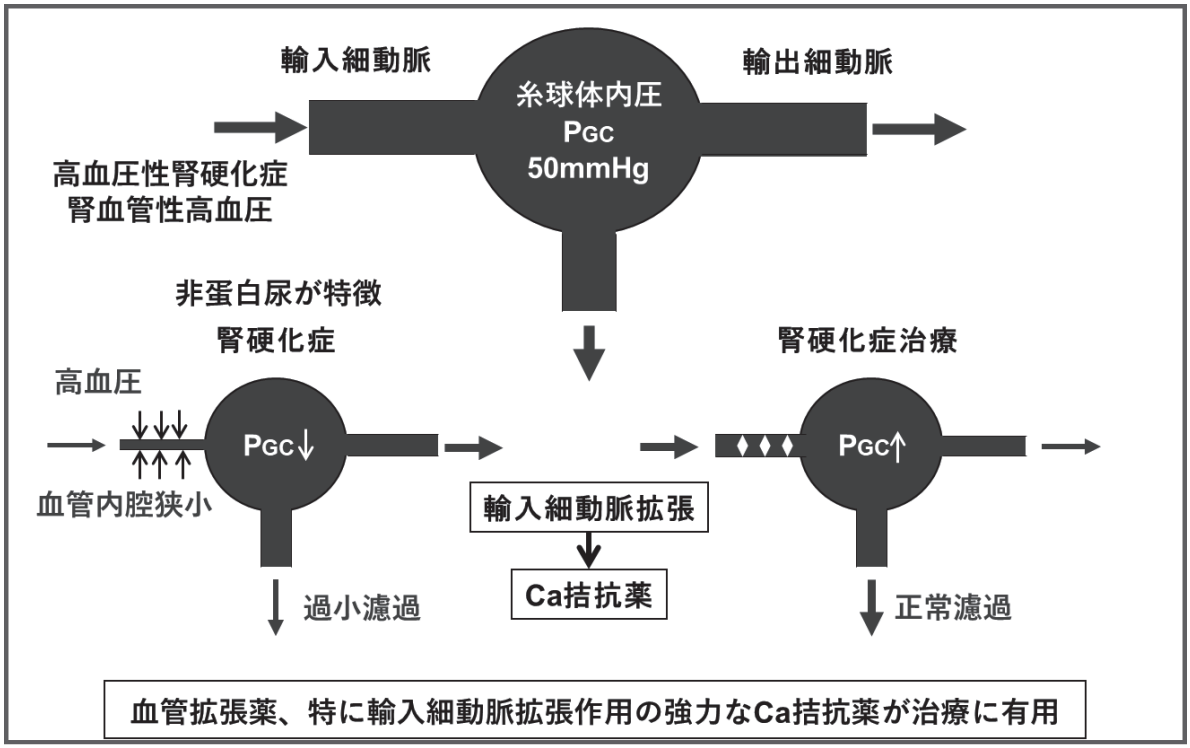


図３　高血圧性腎硬化症の病態と降圧剤選択
PGC：糸球体毛細血管内圧（glomerular capillary pressure）

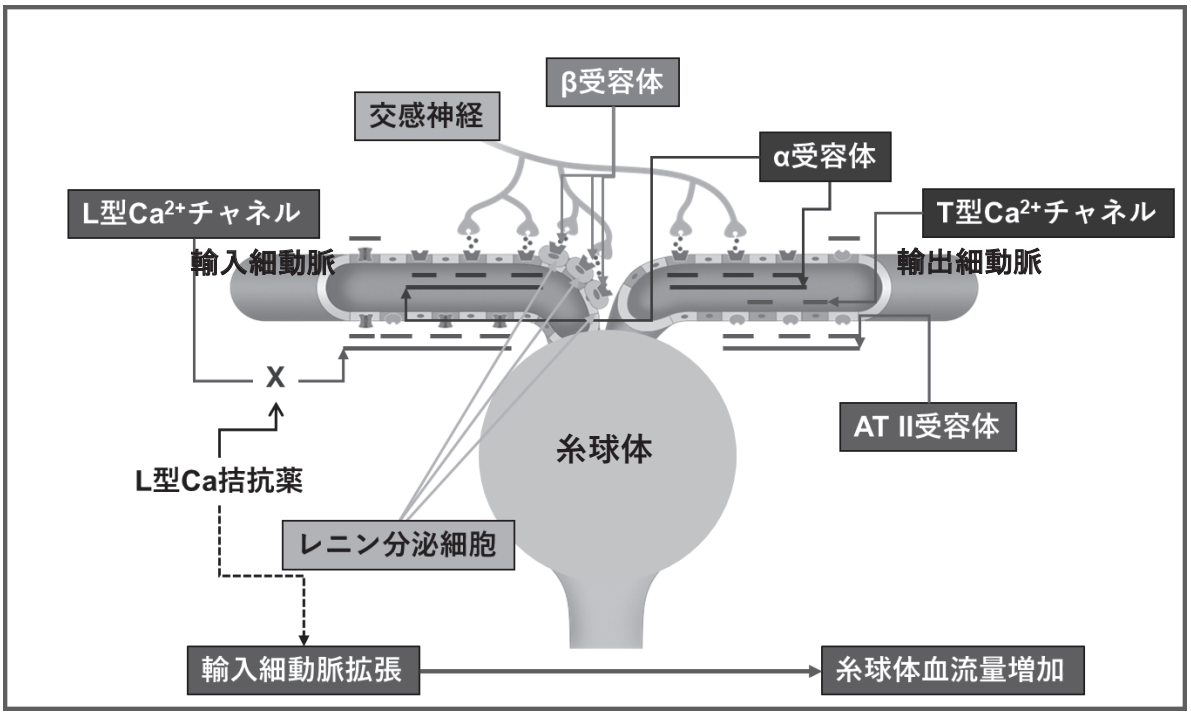


図４　輸出入細動脈におけるL型Ca^{2+}チャネルの局在

は主に輸入細動脈に局在するため，L型Ca^{2+}拮抗薬は輸入細動脈を選択的に拡張する（図4）[3].

2）腎機能が低下したHNSにおける糸球体障害のメカニズムと治療法

HNSを原疾患としたCKDであっても腎機能がG3b～G4に至ると蛋白尿が出現する．これは病変の進行によって生存ネフロン数が減少するためである．生存ネフロンの減少は個々の糸球体への流入血液量が増加することによるPGC上昇に伴う糸球体過剰ろ過が起こることが原因である．蛋白尿が1.0 g/g Crを超えた場合には糸球体過剰ろ過が生じていると考える．この様な状況ではL型Ca拮抗薬に加えて輸出細動脈を拡張させてPGCを低下させることが同時に必要となる．L型Ca拮抗薬にACEIまたはARBを追加することによってPGCを正常化することをお勧めする[3].

Ⅲ．終わりに

高血圧を合併したCKD患者における降圧目標は120/80mmHgとされている．初回に使用する降圧剤を選択するには蛋白尿の有無・尿蛋白排泄量によって選択することが重要である．単一薬剤で十分な降圧が得られない場合にはCKDの原疾患を考慮して増量すべきなのか，多剤併用を行うべきなのかを選択する．また，心不全の合併があるCKD患者の予後改善にはカルベジロールが最も優れていることがKidney Disease Improving Global Outcomes（KDIGO）から公表されている[4]ことを記述して稿を終える．

利益相反

開示すべき利益相反はない

文献

1） Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, Takahashi H, et al. : Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. Kidney Int. 71: 159–166, 2007
2） Shipley RE, Study RS. : Changes in renal blood flow, extraction of inulin, glomerular filtration rate, tissue pressure and urine flow with acute alterations of renal artery blood pressure. Am J Physiol. 167: 676–688, 1951
3） Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. : Proteinuria: Increased angiotensin-receptor blocking is not the first option. Nat Rev Nephrol. 5: 367–368, 2009
4） House AA, House AA, Wanner C, Sarnak MJ, et al. : Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 95: 1304–1317, 2019

受付日：2021年11月8日　受諾日：2022年2月18日

【Review】

Treatment selections for hypertension complicated by chronic kidney disease

Hiroki HASE

Abstract

Hypertension causes impaired kidney function, and immediate treatment for hypertension is important.

In diabetic nephropathy, persistent hyperglycemia disrupts the myogenic response, and hypertension has a direct effect on the glomerular capillary pressure, causing the glomerular capillary pressure (PGC) to increase. As a treatment, angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin II receptor blocker (ARB) that dilate the efferent arterioles should be used.

In hypertensive nephrosclerosis, a decrease in the amount of blood flow into the glomerulus caused by stenosis of the afferent arteriole and vasoconstriction of the afferent arteriole, which occurs after the myogenic reaction caused by the increase in body blood pressure, is observed. Therefore, an L-type Ca^{2+} antagonist that dilates the afferent arterioles should be used. In cases with proteinuria exceeding 1.0 g/g Cr, glomerular hyperfiltration is considered to have occurred. In such cases, the efferent arterioles must be dilated and the PGC simultaneously decreased; therefore, we recommend additional medication such as ACEI or ARB.

Key words：chronic kidney disease, diabetic kidney disease, hypertension, hypertensive nephrosclerosis, renin-angiotensin-aldosterone system

Department of Nephrology, Aoba Hospital, Tokyo, Japan
E-mail: aoba-setagaya@c04.itscom.net