腎疾患・糖尿病合併の高血圧治療のポイント

要旨

腎疾患と糖尿病は、高血圧患者における脳心血管イベントの独立した重要な危険因子である。日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン2014 (JSH2014) では蛋白尿を認める慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) 患者、蛋白尿のないCKD患者、糖尿病患者の降圧目標をそれぞれ130/80 mmHg未満、140/90 mmHg未満、130/80 mmHg未満に設定している。イベント予防のためには厳格な降圧が必要である。その一方で、腎疾患や糖尿病の合併例では動脈硬化が進行していることが多く、過降圧による臓器の灌流不全に注意が必要である。

〔日内会誌 104: 240~246, 2015〕

Key words 慢性腎臓病, 糖尿病, 高血圧, 蛋白尿/微量アルブミン尿, 降圧目標

田中正巳

伊藤 裕

はじめに

糖尿病と高血圧は代表的な生活習慣病であり、多くの腎疾患が生活習慣病を背景として発症する。この3疾患は密接に関連し合い、他の疾患を発症・進展させるため、自ずと合併頻度は高くなる。全てが脳心血管疾患や死亡の危険因子であり、これらの合併は国民の健康に対する脅威である。本稿では合併の機序と意義、合併症例の特徴、治療法を述べ、腎疾患・糖尿病合併高血圧患者の脳心血管イベントをどうしたら回避できるか考えてみたい。

1. 腎疾患合併高血圧

1) 腎疾患と高血圧

高血圧と腎機能障害は、相互に密接に関連している。高血圧は腎機能障害を発症させると同時に、障害された腎機能をさらに低下させる。本邦の健診データから、高血圧が加齢、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⁾。糸球体濾過率 (glomerular filtration rate: GFR) は30歳代から加齢に伴い低下するが、生理的な推算糸球体濾過率 (estimated GFR: eGFR) 低下は0.3 ml/分/年程度であるのに対し、高血圧を合併するとその低下速度は4~8 ml/

慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科

Hypertension: The Points of Management of Hypertension for All Physicians—Based on the JSH 2014 Hypertension Guidelines—. Topics: V. Points of hypertension treatment for the patients complicated by kidney diseases and diabetes.

Masami Tanaka and Hiroshi Itoh: Division of Endocrinology, Metabolism and Nephrology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University, Japan.

分/年程度に加速される。一方、腎実質性高血圧に代表されるように、腎機能障害は高血圧を引き起こす。高血圧の有病率はGFRの低下につれて直線的に増加する。腎機能低下に伴い、高率に高血圧を合併するようになり、腎不全の存在は高血圧を難治化・重症化させる。すなわち、高血圧と腎機能障害は、一方の悪化が他方を悪化させて末期腎不全（end-stage renal disease：ESRD）に至るといふ悪循環を形成している。

2) CKD合併の意義

(1) CKDと心腎連関

CKD発症の主要な危険因子として、高血圧、糖尿病、肥満、喫煙が知られている。CKD患者は脳心血管イベントのリスクが高く、ESRDよりも死亡のリスクの方が高い。CKD患者が心血管イベントを起こしやすい理由として、体液調節障害や内皮障害を引き起こす多くの因子が両者の病態に共通して深く関わっていることが想定されており、心腎連関と呼ばれている²⁾。CKDがあると血圧上昇だけでなく、夜間の降圧が消失するなどの血圧日内変動異常も高頻度に見られるようになり、CKD悪化、イベント発症率上昇の一因となる。CKDの原疾患も重要で、同程度の腎機能低下では、高血圧性腎硬化症や糖尿病性腎症は慢性糸球体腎炎に比べて脳心血管イベントの発症率が高い。

(2) CKD予防と早期発見の重要性

蛋白尿はたとえ微量であっても脳心血管イベントの危険因子である。CKD患者の多くはESRDに至る前に、脳心血管イベントで死亡する。したがって、CKDはその予防と早期発見が極めて重要である。透析導入の原因疾患としては糖尿病腎症が他を圧倒して最多であり、CKD予防のためには糖尿病対策が重要である。また、加齢や高血圧が原因で起こる腎硬化症や虚血性腎症は、今後高齢者人口の激増に伴い、増加が予想される。減塩と適正体重の維持を中心とした高血圧の予防も重要である。CKDの早期発見のた

め、全ての高血圧患者で検尿とeGFRの算出を行う。本邦の保険診療では尿アルブミンの測定は糖尿病でのみ認められている。糖尿病合併例では微量アルブミン尿を測定し、30 mg/gCr以上であれば蛋白尿ありと判断する。糖尿病を合併しない高血圧患者では尿蛋白定性を行う。尿蛋白定性が（±）以上ならば、尿蛋白・尿クレアチニン値比（g/gCr）を測定し、0.15 g/gCr以上で蛋白尿ありと判定する。

(3) 蛋白尿、アルブミン尿の意義

蛋白尿、微量アルブミン尿はESRDだけでなく、脳心血管イベントの危険因子でもある。CKDにおいて、GFRの低下と蛋白尿は独立した機序により、ESRDや脳心血管イベントの危険因子となる。尿蛋白排泄量が多く、GFRが低いほどそのリスクは高まり、両者が合併するとリスクは相加的に高くなる³⁾。一方、尿蛋白の減少はESRDの発症抑制と強く関連する。治療により尿蛋白が減少するほどESRDや心血管イベントが抑制され、この効果は血圧とは独立している。したがって、尿蛋白量をできるだけ減少させることが重要であり、可能であれば正常化を目指す。尿蛋白減少のためには、十分に血圧を下げることで、レニン-アンジオテンシン（renin-angiotensin：RA）系阻害薬を使うこと、蛋白質摂取を制限することが重要である。RA系阻害薬は用量依存的に尿蛋白を減少させるため、尿蛋白を指標にしてRA系阻害薬を増量する。

3) 治療法

(1) 降圧目標

海外のガイドラインはCKDの降圧目標を140/90 mmHg未満に設定しているが、高血圧治療ガイドライン2014（JSH2014）⁴⁾は異なる降圧目標を設定している（表1）。糖尿病を合併していれば、蛋白尿/アルブミン尿の有無に関わらず130/80 mmHg未満であるが、これについては糖尿病合併高血圧の項で述べる。糖尿病がない場合、蛋白尿がなければ140/90 mmHg未満

表1 慢性腎臓病合併高血圧における降圧目標および第一選択薬（文献4より改変）

		降圧目標	第一選択薬
糖尿病あり		130/80 mmHg未満	RA系阻害薬
糖尿病なし	蛋白尿なし	140/90 mmHg未満	RA系阻害薬，カルシウム拮抗薬，利尿薬
	蛋白尿あり	130/80 mmHg未満	RA系阻害薬

軽度蛋白尿以上（0.15 g/gCr以上）を「蛋白尿あり」として扱う。

利尿薬は，GFR 30 ml/分/1.73 m²以上ではサイアザイド系，それ未満ではループ利尿薬を用いる。

糖尿病あり，あるいは蛋白尿ありの場合，130/80 mmHg以上で臨床的に高血圧と判断する。

であるの対し，蛋白尿があれば130/80 mmHg未満と定めた。この根拠として，日本人CKD患者には脳卒中が多く，脳卒中は厳格な降圧によって予防できること，また蛋白尿の存在は腎機能低下とは独立して，ESRDと脳心血管イベントの重要な危険因子であることが挙げられる。ただし，高齢者や高度な動脈硬化が疑われる症例では過度の降圧は避ける。CKD患者は発汗，嘔吐，下痢，発熱などによる脱水を契機に過降圧，急性腎障害を起こしやすいことにも注意が必要である。

(2) 生活習慣修正

食塩制限，適正体重の維持，禁煙および蛋白質摂取制限を行う。食塩制限は6 g/日未満を推奨し，3 g/日未満への制限は推奨しない。蛋白尿やESRDの発症には腹部肥満が関与しており，肥満があれば減量すべきである。運動療法については十分なエビデンスは存在しないが，腎機能に応じた指導を行う。GFR 60 ml/分/1.73 m²未満の透析患者を含むCKD患者においても，運動療法は高血圧を改善し，心肺機能を高め，生活の質を向上させるが，脳心血管イベント発症や腎機能低下速度には影響を及ぼさないと考えられている。また，GFR 60 ml/分/1.73 m²未満のCKD患者では，運動により有害事象がむしろ増える危険性も指摘されている。

(3) 薬物療法

血圧が目標降圧レベル以上の場合には生活習慣の修正とともに，直ちに降圧薬療法を開始する。第一選択薬は糖尿病や蛋白尿の有無で異なる

（表1）。糖尿病を合併する場合は蛋白尿の有無に関わらず，他の薬剤に対する優越性が様々な臨床試験で証明されているRA系阻害薬が第一選択薬となる。一方，糖尿病を合併しない場合は，蛋白尿を認めればRA系阻害薬が第一選択薬となる。蛋白尿を減少させる本薬剤は蛋白尿陽性例，特に蛋白尿が多い症例で臓器保護効果を強く発揮する⁵⁾。糖尿病も蛋白尿/アルブミン尿も認めない場合は，RA系阻害薬の優越性は認められておらず，RA系阻害薬，カルシウム拮抗薬（calcium channel blocker：CCB），利尿薬のいずれもが第一選択薬になり得る。RA系阻害薬は腎機能が悪くても使用可能であるが，GFR 30 ml/分/1.73 m²未満の進行したCKDや高齢者CKDでは少量から使用し，eGFRや血清K値の変化に注意する。CCBの中にはシルニジピン，エホニジピン，ベニジピン，アゼルニジピンのように優れた蛋白尿減少作用を有する薬剤もある。利尿薬を使用する場合，GFR 30 ml/分/1.73 m²以上の場合はサイアザイド系利尿薬，それ未満の場合はループ利尿薬を用いる。

2. 糖尿病合併高血圧

1) 糖尿病と高血圧

本邦には糖尿病患者，CKD患者が約1,000万人，高血圧患者は約4,300万人存在する。糖尿病患者は高率に高血圧を合併する一方で，高血圧患者は高率に糖尿病を合併する。この理由と

表2 改訂された糖尿病性腎症病期分類（糖尿病性腎症病期分類2014）（文献7より改変）

病期	尿アルブミン値 (mg/gCr)/尿蛋白値 (g/gCr)	GFR (eGFR) (ml/分/1.73 m ²)
第1期（腎症前期）	正常アルブミン尿 (<30)	30 以上
第2期（早期腎症期）	微量アルブミン尿 (≥30, <300)	
第3期（顕性腎症期）	顕性アルブミン尿 (≥300)/持続性蛋白尿 (≥0.5)	
第4期（腎不全期）	問わない	30 未満
第5期（透析療法期）	透析療法中	

して、両者ともメタボリックシンドロームを構成する疾患であり、内臓脂肪蓄積を原因としたインスリン抵抗性という、共通の機序を背景にしていることが一因と考えられている。また、両疾患とも代表的な生活習慣病であり、食生活の乱れや運動不足が両者を発症・悪化させているとも考えられる。

2) 糖尿病合併の意義

(1) 大血管症のリスクとしての糖尿病

心筋梗塞の既往のない糖尿病患者が虚血性心疾患を初めて起こす確率と、糖尿病のない心筋梗塞既往者が再び虚血性心疾患を起こす確率が同等であることが示されている⁶⁾。すなわち、糖尿病患者は糖尿病があるだけで二次予防に相当する高リスクにさらされていることになる。JSH2014⁴⁾では心血管病リスクの層別化において、糖尿病をCKD同様、独立した危険因子として重視している。糖尿病患者が大血管障害を発症すると重篤になる可能性が高いため、糖尿病患者が高血圧を合併した場合には、大血管障害の一次予防が極めて重要になる。

(2) 糖尿病合併高血圧の特徴

血圧の正常な日内変動リズムが障害された non-dipper や riser、そして仮面高血圧が高頻度で認められるが、これらは全て脳心血管イベントの危険因子である。また、糖尿病患者では食塩感受性高血圧を多く認める。動脈硬化の進行や交感神経活性の亢進も高頻度で認め、高血圧が難治性であることが稀ではない。さらに、糖

尿病罹病期間の長期化に伴い、糖尿病性神経障害を合併すると、起立性低血圧/高血圧の頻度が高くなる。

(3) 糖尿病性腎症

従来の糖尿病性腎症病期分類は尿アルブミン排泄量に基づいてなされていたのに対し、2007年に登場したCKDステージ分類はGFRのみで分類されていたため、両者による分類が乖離する症例が存在することが問題となった。現在、一般臨床ではGFRの評価にeGFRが繁用されるようになったこと、および2012年に新たにCKD重症度分類が策定されたことを受けて、日本糖尿病学会と日本腎臓学会の糖尿病性腎症合同委員会により、糖尿病性腎症の病期分類が改訂された⁷⁾(表2)。この改訂には、アルブミン尿とeGFR低下の両者が独立した心血管イベントの重要な危険因子であることが反映されている。

糖尿病とCKDが併存しても糖尿病性腎症とは限らない点には注意が必要である。蛋白尿を認めない場合、糖尿病罹病期間が短い（5年未満）場合、網膜症を認めない場合、高度な血尿を伴う場合、腎臓の大きさに左右差がある場合、腎萎縮がみられる場合などは、他の腎疾患の存在を疑う必要がある。

糖尿病性腎症を合併すると、腎症が悪化するよりも高い確率で死亡すること、そして、その主要な死因は大血管障害であることが示されている⁸⁾(図1)。糖尿病性腎症には、厳格な血糖コントロール、糸球体高血圧の是正、脂質管理、蛋白制限食、減塩、禁煙を中心とした集学的治

図1 糖尿病性腎症の1年ごとの進行率と死亡率
(文献8より改変)
() 内は1年間の心血管イベントによる死亡率を示す。

療が必要である。可能な限り早期からの集学的治療は糖尿病性腎症を寛解や退縮に導くことができ、ESRDのみならず心血管イベント発症予防も可能になる。糖尿病性腎症の寛解や退縮にはRA系阻害薬が必要であることが本邦の臨床試験⁹⁾で示されている。

3) 治療法

(1) 降圧目標

糖尿病合併高血圧では脳心血管イベント抑制のために厳格な降圧が必要である。海外では厳格な降圧のメリットが認められないとの大規模臨床試験の結果より、糖尿病合併高血圧の降圧目標が緩和されている。しかし、JSH2014⁴⁾では、本邦においては心筋梗塞に比べ脳卒中の発症頻度が高いこと、脳卒中は厳格な降圧で予防が期待できることを根拠として、従来の降圧目標である130/80 mmHg未満を緩和せずに堅持することとした。蛋白尿/アルブミン尿の有無に関わらず、130/80 mmHg未満である。しかし、動脈硬化性冠動脈疾患、末梢動脈性疾患、両側頸動脈狭窄などを合併して全身の高度な動脈硬化が強く疑われる症例では、厳格降圧によって脳心血管イベントがむしろ増加するとの報告がある。したがって、過降圧に伴う臓器灌

流低下に対して十分な配慮が必要である。一過性脳虚血発作、狭心症、急性腎障害の発症に注意するとともに、家庭血圧など医療施設以外の血圧測定を積極的に行うことが推奨される。

(2) 生活習慣修正

血圧が130/80 mmHg以上に上昇したら、生活習慣の修正と同時に降圧治療を開始する。禁煙、6 g/日未満の減塩を指導する。4～5 kgの減量で血圧は有意に下がることが知られており、肥満症患者では特に、生活習慣修正による降圧が期待できる。血圧が140/90 mmHg以上であれば速やかに降圧薬を開始する。130～139/80～89 mmHgの場合においては、生活習慣の修正で降圧が期待できる場合は、生活習慣の修正による降圧を3カ月間試み、3カ月経過しても130/80 mmHg未満を達成できなければ、臨床的には高血圧と判断して降圧薬の投与を開始する。生活習慣修正による降圧が困難と判断されれば、速やかに降圧薬の投与を開始する(図2)。

(3) 薬物療法

JSH2014では、糖尿病合併高血圧治療の第一選択薬としてACE阻害薬/ARBを推奨している⁴⁾。本薬剤はアルブミン尿/蛋白尿の減少効果に関して、そして、糖尿病性腎症の進展抑制・寛解・退縮に関して豊富なエビデンスを有することがその根拠である。一方、アルブミン尿/蛋白尿を合併しない糖尿病患者において、ACE阻害薬/ARBと他の降圧薬との優劣を決める十分なエビデンスは存在しない。しかし、最近、ARBが正常アルブミン尿の2型糖尿病患者において、微量アルブミン尿発症を抑制することが示された¹⁰⁾。糖尿病合併高血圧に対して、たとえアルブミン尿がなくてもARBを優先的に投与することの新たな根拠として注目されている。さらに、ACE阻害薬/ARBは優れたインスリン抵抗性改善作用を有するため、糖・脂質代謝に好影響を与えることが期待される。

糖尿病合併高血圧は一般的に難治であり、降圧目標達成のためには2～3剤以上の降圧薬の

図2 糖尿病合併高血圧の治療方針（文献4より改変）
CCB：カルシウム拮抗薬

併用が必要になることが多い。第一選択薬のみで降圧不十分な場合の次の一手として、RA系阻害薬の増量、長時間作用型CCBの追加、少量利尿薬の追加のいずれかが推奨される（図2）。それでも降圧不十分な場合には、RA系阻害薬、CCB、利尿薬の3剤を併用する。労作性狭心症合併や心筋梗塞既往例では、心保護作用を有するβ遮断薬も高血圧管理に使用可能である。利尿薬を含む3剤以上の適正用量の降圧薬を用いても降圧が困難な治療抵抗性高血圧が稀ではないが、その場合は服薬アドヒアランスを確認するとともに、原発性アルドステロン症などの二次性高血圧の可能性を考慮する。

おわりに

高血圧患者においてCKD、糖尿病はいずれも、独立した脳心血管イベントや死亡の重要な危険因子であり、イベント予防のためには厳格な降圧が必須である。生活習慣修正を徹底したうえでの適切な降圧薬療法により降圧目標が達成され、健康寿命の延伸、生命予後の改善、QOL（quality of life）低下の抑制が実現されることを期待する。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：田中正巳；寄付講座（中外製薬）、伊藤 裕；報酬（ニプロ）、講演料（MSD、武田薬品工業）、寄付金（アステラス製薬、アストラゼネカ、MSD、協和発酵キリン、サノフィ、第一三共、武田薬品工業、田辺三菱製薬、帝人ファーマ、日本イーライリリー）

文献

- 1) Yamagata K, 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) 日本腎臓学会：CKD診療ガイド2012. 日本腎臓学会編. 東京医学社, 東京, 2012.
- 3) Irie F, et al : The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int* 69 : 1264–1271, 2006.
- 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2014. 日本高血圧学会編. ライフサイエンス出版, 東京, 2014.
- 5) Wright JT Jr, et al : Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease : results from the AASK trial. *JAMA* 288 : 2421–2431, 2002.
- 6) Haffner SM, et al : Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339 : 229–234, 1998.
- 7) 糖尿病性腎症合同委員会：糖尿病性腎症病期分類2014の策定（糖尿病性腎症病期分類改訂）について. *糖尿病* 57 : 529–534, 2014.
- 8) Adler AI, et al : Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes : The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 63 : 225–232, 2003.
- 9) Makino H, et al : Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30 : 1577–1578, 2007.
- 10) Haller H, et al : Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 364 : 907–917, 2011.