

3-2

特集 糖尿病・CKD合併高血圧の降圧目標と第一選択薬～古くて新しい問題をどう考えるか～

3. 糖尿病非合併CKDの高血圧

第一選択薬

中川直樹, 長谷部直幸

旭川医科大学 内科学講座 循環・呼吸・神経病態内科学分野

慢性腎臓病 (CKD) に関しては, 国内において「CKD診療ガイド2012」, 「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013」が発表され, 国際的にもKDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) のCKDガイドラインが2013年に改訂された。また日本高血圧治療ガイドラインは約5年ごとに改訂されており, 昨年には「高血圧治療ガイドライン2014 (JSH2014)」が発表された。そしてCKD診療ガイドライン2013およびJSH2014では, 糖尿病非合併CKDの高血圧治療における第一選択薬として, A2, A3区分では, RA系阻害薬を第一選択薬として推奨され, A1区分では, 第一選択薬はレニン-アンジオテンシン (RA) 系阻害薬, カルシウム (Ca) 拮抗薬あるいは利尿薬が推奨されている。本稿では, エビデンスが検証された経緯も含め, 糖尿病非合併CKDの高血圧治療の第一選択薬について概説する。

糖尿病非合併CKDの高血圧治療の第一選択薬

エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013¹⁾ およびJSH2014²⁾ における糖尿病非合併CKDの第一選択薬を表1に示す。

CKDガイドライン2009では, CKDの降圧には原則RA系阻害薬を第1選択として用いることが推奨されていた³⁾。しかし, CKDの重症度分類に蛋白尿 (アルブミン尿) による区分が導入されたことから, CKD診療ガイドライン2013改訂にあたり, あらためてエビデンスが検証された。

蛋白尿が比較的多いCKDに対するRA系阻害薬の効果については, 多くのRCTやサブ解析, メタ解析が存在する。糖尿病非合併CKDを対象としたREIN-2研究 (ラミプリル vs プラセボ) からの解析では, ラミプリルの効果は蛋白尿が多いほど明確であり, 1~2 g/日では明確

ではなかった⁴⁾。日本人の高リスク高血圧を対象としたCASE-J研究のサブ解析でも, CKDのうちG4区分かつ尿蛋白定性1+以上の患者群においては, ARB投与群のほうがCa拮抗薬投与群よりも心血管疾患 (CVD) 発症が少なかった (図1)⁵⁾。したがって, 糖尿病非合併CKDのA2, A3区分 (軽度以上の蛋白尿) における第一選択薬は, RA系阻害薬が推奨されている (推奨グレードB)。なお, 腎硬化症対象のAASK研究の全体解析では, 降圧療法による尿蛋白量低下の程度が腎機能障害の進行を規定する独立した因子であり, 蛋白尿を有する群 (尿蛋白/Cr比>0.22, 尿蛋白>0.3 g/日に相当) において, RA系阻害薬投与群ではCa拮抗薬投与群やβ遮断薬投与群よりも腎機能障害の進行が抑制された (図2)⁶⁾。このAASK研究における蛋白尿合併群 (尿蛋白/Cr比>0.22, 尿蛋白>0.3 g/日に相当) にはA2区分も含まれる。よって, 糖尿病非合併CKDのA2区分においても第一選択薬としてRA系阻害薬が推奨されることとなった。

表1 糖尿病非合併CKDの降圧目標と第一選択薬 (文献1より作成)

糖尿病非合併CKDの降圧目標	推奨グレード
降圧目標はすべてのA区分において140/90 mmHg未満を維持する	A
A2, A3区分では, より低値の130/80 mmHg未満を目指す	C1
糖尿病非合併CKDの第一選択薬	推奨グレード
A1区分ではRA系阻害薬, Ca拮抗薬あるいは利尿薬を推奨	B
A2, A3区分では, RA系阻害薬を推奨する	B

A1: 尿蛋白<0.15 g/g Crまたは尿アルブミン<30 mg/g Cr
A2: 尿蛋白0.15~0.49 g/g Crまたは尿アルブミン30~299 mg/g Cr
A3: 尿蛋白≥0.50 g/g Crまたは尿アルブミン≥300 mg/g Cr
推奨グレードC1: 科学的根拠はない (あるいは, 弱い) が, 行うよう勧められる
推奨グレードB: 科学的根拠があり, 行うよう勧められる

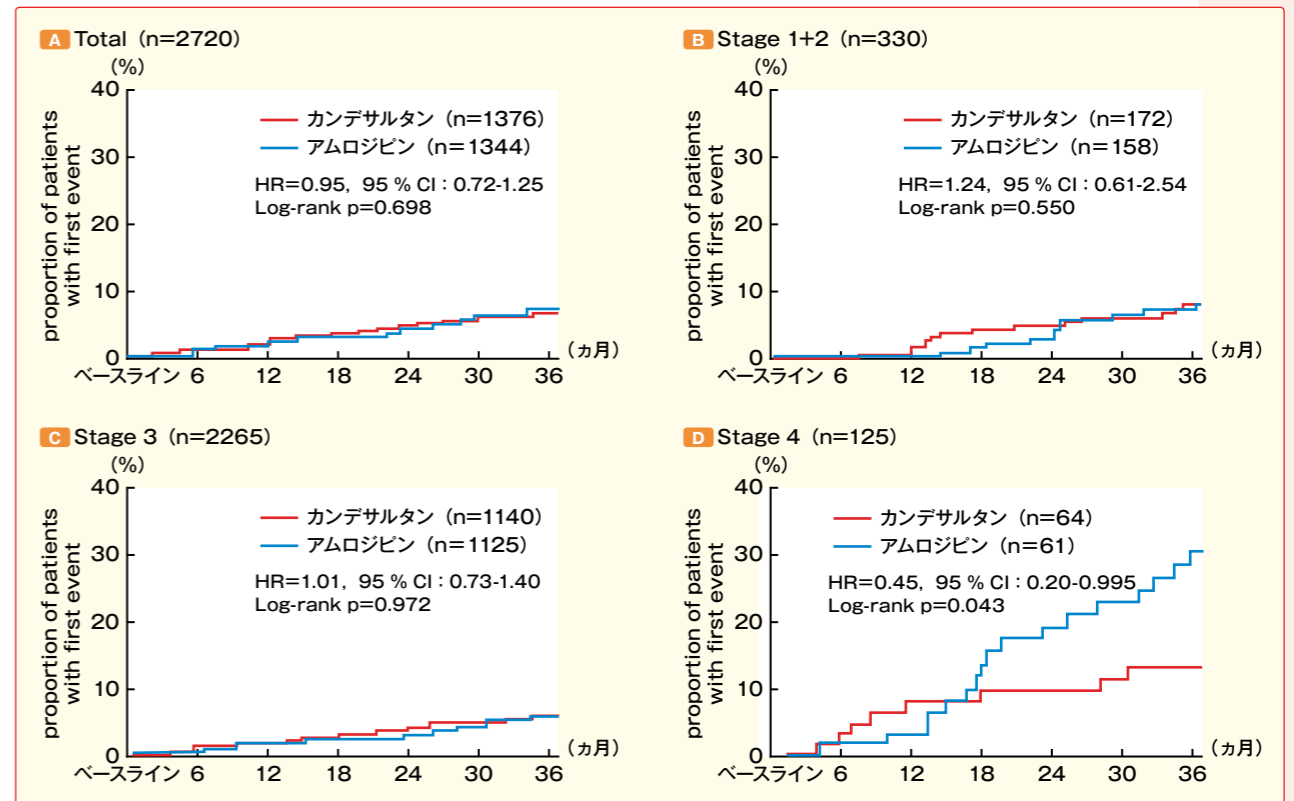


図1 CASE-J研究のサブ解析におけるCKDステージ別の複合心血管イベント (文献5)

CKDのうちG4区分かつ尿蛋白定性1+以上の患者群においては, ARB投与群のほうがCa拮抗薬投与群よりもCVD発症が少なかった。

一方, A1区分 (正常蛋白尿) の糖尿病非合併CKDでは, RA系阻害薬の優位性は証明されていない。高リスク高血圧患者を対象とした介入試験のALLHAT研究の長期解析でも, 心血管死亡, 脳卒中, 末期腎不全などの抑制効果は, ACE阻害薬, Ca拮抗薬, サイアザイド系利尿薬で同等であった (図3・図4)⁷⁾。したがって, 糖尿病非合併CKDのA1区分における第一選択薬には, RA系阻害薬, Ca拮抗薬, 利尿薬が横並びで推奨されている (推奨グレードB)。

RA系阻害薬

RA系阻害薬は糖尿病合併および非合併CKDでも蛋白尿を伴う場合, これを減少させ, 腎機能障害の進行を抑制することが示されている。また腎実質性高血圧の昇圧機転には, 体内ナトリウム (Na) 量・体液量増大と, RA系, 交感神経系の亢進が関与しており, RA系阻害