

5

腎硬化症

CQ 1 腎硬化症に降圧療法は推奨されるか？

推奨グレード A 腎硬化症による腎機能障害の進行を抑制するため、適切な降圧療法を推奨する。

腎硬化症の降圧目標は、

推奨グレード A すべての A 区分において 140/90 mmHg 未満に維持するよう推奨する。

推奨グレード C1 A2, A3 区分では、より低値の 130/80 mmHg 未満を目指すことを推奨する。

背景・目的

腎硬化症は、高血圧の持続の結果生じた糸球体硬化、腎組織の線維化に基づく病態である。長年にわたる高血圧の既往と尿所見に乏しい場合、除外的に診断されることが多い。動脈硬化性疾患の増加、高齢化に伴い、虚血性腎症とならび末期腎不全の原因として更なる増加が予想される重要な疾患である。腎硬化症の根本的原因である高血圧を治療することは、腎硬化症の進行、また CVD の合併を抑制するか否かを検討した。

解説

1. 腎硬化症に対する降圧療法

腎硬化症の大規模試験には AASK 試験がある。腎硬化症に降圧療法は推奨される。

腎硬化症への降圧療法の効果を検討した大規模試験は、アフリカ系アメリカ人を対象とした AASK 試験のみであり、日本人対象の試験はない。この際に用いられた腎硬化症の診断基準は、(二次性および悪性高血圧を除く)高血圧歴を有し、高度な蛋白尿

(2.5 g/日以上)および糖尿病や慢性糸球体腎炎などの基礎疾患を伴わない CKD というものだが、腎生検所見が参照可能であった患者の検討では、組織学的にも腎硬化症と診断されうる患者が組み入れられていたことが確認されている¹⁾。AASK 試験は、ACE 阻害薬、Ca 拮抗薬、β 遮断薬を用いて通常降圧群と厳格降圧群との比較を行った試験であり、降圧薬の選択、降圧目標には後述の通りさまざまな議論があるが、全体解析として腎機能障害の進行抑制効果が得られていることには異論がない^{2~9,11)}。

その他の腎硬化症を対象とする小規模な試験でも、降圧療法によって腎機能低下の速度が遅くなり、腎機能障害の進行抑制が認められている¹⁰⁾。

以上より、適切な降圧療法は、腎硬化症における腎機能障害の進行を抑制すると考えられる。降圧薬の選択以上に降圧自体が腎機能障害の進行あるいは CVD の合併抑制に重要であり、降圧目標値達成のためには単剤投与にこだわらず、多剤併用投与を行うべきである。

2. 腎硬化症の降圧目標

腎硬化症の降圧目標は、蛋白尿合併の有無に応じた推奨とする。

腎硬化症における降圧目標として、すべての A 区分において 140/90 mmHg 未満に維持することをグレード A で推奨する。ただし蛋白尿が合併する場合 (A2, A3 区分) には、より低値の 130/80 mmHg 未満を目指すことをグレード C1 で推奨する。

腎硬化症患者を対象とした AASK 研究の「RCT 期間」の本研究では、蛋白尿合併症例 (尿蛋白/Cr 比 >0.22, 尿蛋白 >300 mg/日に相当) では厳格降圧群 (目標血圧 125/75 mmHg 未満 (平均動脈圧 92 mmHg 未満)) と通常降圧群 (目標血圧 140/90 mmHg 未満 (平均動脈圧 107 mmHg 未満)) とで腎機能低下速度、腎代替療法を必要とする末期腎不全発症、総死亡のいずれも有意差がつかず³⁾、CVD の合併症発症でも差は認められなかった⁶⁾。しかし、その後の「コホート期間」の解析である AASK Extension 研究では、蛋白尿合併症例では厳格降圧群のほうが通常降圧群よりも腎機能低下速度、腎代替療法を必要とする末期腎不全発症、総死亡のいずれも優位性が認められたが、蛋白尿非合併例では厳格降圧群と通常降圧群に対する優位性は認められなかった⁸⁾。この AASK 研究に MDRD 研究、REIN-2 研究を加えた糖尿病非合併 CKD の解析でも、蛋白尿合併群での厳格降圧群での優位性の可能性と、蛋白尿非合併群では厳格・通常降圧群での差がみられないという結果は、AASK 研究単独の解析と同様であった⁹⁾。さらに AASK 試験開始から 12 年間の追跡を進めた報告では、eGFR の改善が続いている群が存在し、ベースラインの蛋白尿が少なかったことと厳格降圧群に割り付けられていたことが関連していた¹¹⁾。

以上より降圧目標値として、腎硬化症ではすべての A 区分において 140/90 mmHg 未満に維持することを推奨する (グレード A)。ただし、A2, A3 区分の腎硬化症では、より低値の 130/80 mmHg 未満を目指すことを推奨する (グレード C1)。なお、糖尿病を合併した場合は、尿蛋白 A 区分にかかわらず 130/80 mmHg 未満を推奨する。また腎硬化症は特に高齢者の割合が高く、テーラーメイド降圧治療が重要である (第 4 章 CQ2 を参照)。

文献検索

PubMed (キーワード: hypertensive nephrosclerosis, nephrosclerosis, medication, therapy) にて、2011 年 7 月までを対象として検索し、検索結果のなかから本 CQ に関する論文を選択した。2012 年 4 月に、AASK 試験の続報として文献 11 が報告されたため採用した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Fogo A, et al. *Kidney Int* 1997; 51: 244-52. (エビデンスレベル対象外)
2. Agodoa LY, et al. *JAMA* 2001; 285: 2719-28. (レベル 2)
3. Wright JT Jr, et al. *JAMA* 2002; 288: 2421-31. (レベル 2)
4. Contreras G, et al. *Hypertension* 2005; 46: 44-50. (レベル 2)
5. Lea J, et al. *Arch Intern Med* 2005; 165: 947-53. (レベル 2)
6. Norris K, et al. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 739-51. (レベル 2)
7. Appel LJ, et al. *Arch Intern Med* 2008; 168: 832-9. (レベル 4)
8. Appel LJ, et al. *N Engl J Med* 2010; 363: 918-29. (レベル 4)
9. Upadhyay A, et al. *Ann Intern Med* 2011; 154: 541-8. (レベル 4)
10. Toto RD, et al. *Kidney Int* 1995; 48: 851-9. (レベル 2)
11. Hu B, et al. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 706-13. (レベル 4)

CQ 2

腎硬化症における高血圧治療の第一選択薬は
何が推奨されるか？

腎硬化症の第一選択薬は、

推奨グレード B A1 区分では RA 系阻害薬，Ca 拮抗薬あるいは利尿薬を推奨する。

推奨グレード B A2, A3 区分では，RA 系阻害薬を推奨する。

背景・目的

降圧療法は腎硬化症による腎機能障害の進行を抑制するが，降圧目標の達成には複数薬の併用を必要とすることが多い。CKDの進展にRA系が深くかかわっていることが知られ，一般にRA系を阻害するACE阻害薬やARBには腎保護効果が認められる。腎硬化症における高血圧治療の第一選択薬はRA系阻害薬(ACE阻害薬，ARB)といえるかどうか，また，Ca拮抗薬，利尿薬は推奨されるか検討を行った。

解説

1. 腎硬化症における降圧療法

降圧薬の選択は，尿蛋白の有無により異なる。蛋白尿を伴う腎硬化症ではRA系阻害薬が第一選択薬である。

AASK試験の全体解析では，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，蛋白尿を有する群では，ACE阻害薬(ラミプリル)投与群ではCa拮抗薬(アムロジピン)投与群や β 遮断薬(メトプロロール)投与群よりも腎機能障害の進行が抑制された。よってAASK試験の結果としては，A2, A3区分の場合にはACE阻害薬が腎機能障害の進行抑制に優れており，A2, A3区分の腎硬化症においては第一選択薬としてRA系阻害薬が推奨される²⁾。しかし蛋白尿を認めない腎硬化症では，Ca拮抗薬投与群や β 遮断薬投与群に対し，ACE阻害薬の優位性は証明されなかった²⁾。また，AASK試験の患者を2002～2007年

の間追跡コホート研究を行った結果，RA系の抑制を継続しても腎機能障害は進展しており⁷⁾，厳格な降圧の意義を検討したその続報でも，転帰の改善は尿蛋白群でのみ認められた⁸⁾。

以上の傾向は，腎硬化症に限定しない大規模臨床試験(ALLHATサブ解析，LIFEサブ解析，TRANSCENDサブ解析)でも同様である。よって，A2, A3区分の腎硬化症患者では，RA系阻害薬は第一選択薬として推奨されるが，A1区分の腎硬化症患者では，RA系阻害薬の優位性はない。

2. Ca拮抗薬

Ca拮抗薬は腎硬化症における降圧薬として推奨される。

Ca拮抗薬は，AASK試験において，「RCT期間」(1995～1998年)の3群に割り付けが行われたうちの1群であり，また，「コホート期間」(2002～2007年)においても，ランダムに割り付けられた治療からラミプリルもしくはARBへ変更され，それらの高用量で降圧目標が達成できない場合に追加が行われた薬剤の一つである^{2～8)}。「RCT期間」において，腎機能障害の進行抑制の結果が示されており，特に蛋白尿を認めない群では，ACE阻害薬に劣らぬ良好な結果が得られている^{2～4)}。「コホート期間」においても，通常降圧群，厳格降圧群ともに同等の予後の改善が得られている^{7～9)}。以上より，Ca拮抗薬は，腎硬化症における高血圧治療薬として推奨されるに十分な根拠がある。

3. 利尿薬

利尿薬は腎硬化症における降圧薬として推奨され

る。

利尿薬は、AASK 試験において、「RCT 期間」での比較検討は行われていないが、「コホート期間」において、RA 系阻害薬へ変更後、降圧目標が達成できない場合フロセミドが追加薬として投与され、予後改善に寄与した可能性が高い⁷⁻⁹⁾。AASK 試験よりは小規模な試験になるが、多剤併用の一つとして使用され、腎機能障害進行抑制の報告もある¹⁰⁾。よって、利尿薬は、腎硬化症における高血圧治療薬として推奨される可能性が高いと判断される。

4. テーラーメイド降圧治療

腎硬化症は特に高齢者の割合が高く、テーラーメイド降圧治療が重要である。

以上より、A2、A3 区分の腎硬化症では、RA 系阻害薬を第一選択薬として推奨する。一方、A1 区分の腎硬化症では、RA 系阻害薬のほかに Ca 拮抗薬や利尿薬も第一選択薬として推奨する¹⁻¹¹⁾。なお糖尿病合併腎硬化症では、A1 区分であっても第一選択薬として RA 系阻害薬を推奨する(推奨グレード C1, 第 4 章 CQ4 を参照)。

腎硬化症においては、他の CKD より高齢者の割合が高いが、動脈硬化性腎動脈狭窄症の合併も高率であることが予想される。画像診断を行わない限り、動脈硬化性腎動脈狭窄症に基づく虚血性腎症と腎硬化症の鑑別は困難であり、特に RA 系阻害薬の

使用には注意を要する。緩徐な降圧目標、降圧速度の設定や、処方後の血清 Cr、K などのフォローが重要である。

■ 検索式

PubMed(キーワード: hypertensive nephrosclerosis, nephrosclerosis, renin angiotensin, therapy, proteinuria, calcium antagonist, calcium blocker, diuretics)にて、2011 年 7 月までの文献を検索し、検索結果のなかから本 CQ に関する論文を選択した。2012 年 4 月に AASK 試験の続報として文献 11 が報告されたため採用した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. Fogo A, et al. *Kidney Int* 1997; 51: 244-252.(エビデンスレベル対象外)
2. Agodoa LY, et al. *JAMA* 2001; 285: 2719-28.(レベル 2)
3. Wright JT Jr, et al. *JAMA* 2002; 288: 2421-31.(レベル 2)
4. Contreras G, et al. *Hypertension* 2005; 46: 44-50.(レベル 2)
5. Lea J, et al. *Arch Intern Med* 2005; 165: 947-53.(レベル 2)
6. Norris K, et al. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 739-51.(レベル 2)
7. Appel LJ, et al. *Arch Intern Med* 2008; 168: 832-9.(レベル 4)
8. Appel LJ, et al. *N Engl J Med* 2010; 363: 918-29.(レベル 4)
9. Upadhyay A, et al. *Ann Intern Med* 2011; 154: 541-8.(レベル 4)
10. Toto RD, et al. *Kidney Int* 1995; 48: 851-9.(レベル 2)
11. Hu B, et al. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 706-13.(レベル 4)