

透析患者の高血圧の特徴と対策

荒川規矩男

はじめに

腎と高血圧の因果関係は鶏と卵の関係に似て、相互に原因ともなり、また結果の場ともなる。

腎疾患が高血圧をもたらすことは Bright のレポート (1834 年) 以来明白であるが、それは腎実質性、つまり二次性の高血圧であった。問題は高血圧の大部分を占める本態性高血圧であり、腎疾患を伴わない場合、すなわち本態性でもやはり腎が深く関係していると考えられている。

一方、腎は本態性高血圧の標的臓器としても脳・心と並ぶ被害者側でもある。そして降圧薬治療はそれらの臓器障害をかなりの程度まで予防してくれることも多くの臨床介入試験のエビデンスにより立証されてきた。しかし臓器障害がすでに起こってしまっからの降圧の是非は問題を残していたが、腎に障害が存在していても脳や心の場合と同様に、今日ではやはり可能な限り強力に降圧すべきことが立証されてきた。ただし腎障害の終点、すなわち血液透析に入っている患者の場合には、降圧は困難な場合が多い。

ここでは前半で一般論として高血圧の原因と治療について述べ、後半で腎障害を伴う高血圧患者の降圧の問題について概説する。

1 本態性高血圧の原因

原因に関しては腎原説、食塩説、交感神経説、レニン・アンジオテンシン系 (以下レ・ア系) 説、遺伝説などなど、諸説が 20 世紀中入り乱れて論じられてき

た。それらすべてが原因に関係しているとしてモザイク説 (Page)¹⁾ や、遺伝+環境説 (Pickering)²⁾ が一般に受け入れられている。遺伝素質は本態性高血圧そのものを遺伝するのではなく、高血圧になりやすい体質 (たとえば食塩感受性) を遺伝するだけであるということも明らかになってきて、結局は環境の比重が重視されてきた。

その環境因子の中で、特に食塩の過剰摂取が最も疑い濃厚である (図 1)³⁾。その主な理由を下に記す。

- ① 無塩人種 (例: アマゾン源流のヤノマモインディアン) に高血圧はない⁴⁾。
- ② 文明との接触度が濃くなるにつれて血圧が高くなる (INTERSALT 試験)⁵⁾。
- ③ 約 20 種の後補遺伝子の中の代表とされるアンジオテンシノーゲンの遺伝子多型 (235 T) を 100% の頻度を持つチンパンジーにも野生状態下では高血圧はなく、人工的に食塩を与えると人間の本態性高血圧並みに血圧が上昇してくる⁶⁾。
- ④ アメリカでは黒人の高血圧発症頻度や重症度が白人の 2 倍くらい高いが、同じ黒人でも彼らの先祖の地 (アフリカ) に近づくほど、高血圧の発症頻度は低い。
- ⑤ 古くは Kempner の無塩米飯食で重症の高血圧がほとんど降圧した⁷⁾。
- ⑥ 近年でも DASH Sodium⁸⁾ 試験で食塩 3 g/日くらいまでほぼ直線的に降圧している。

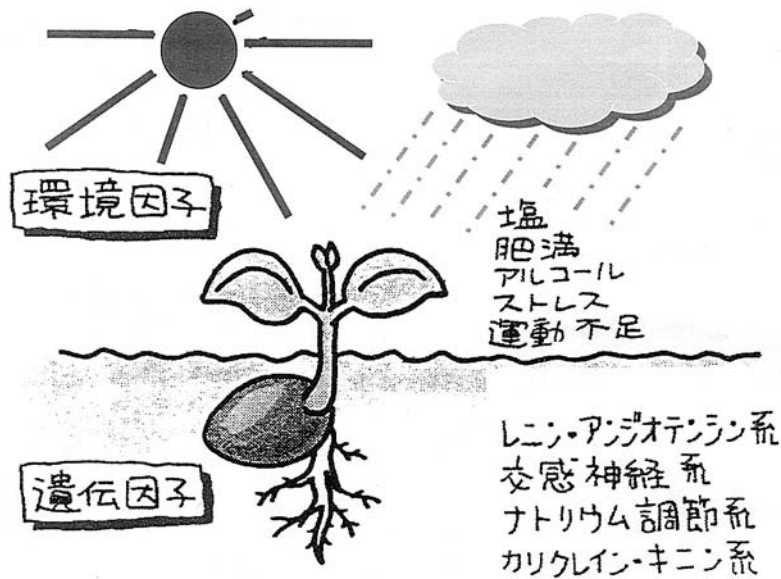


図1 本態性高血圧の発症機序 (文献3より)

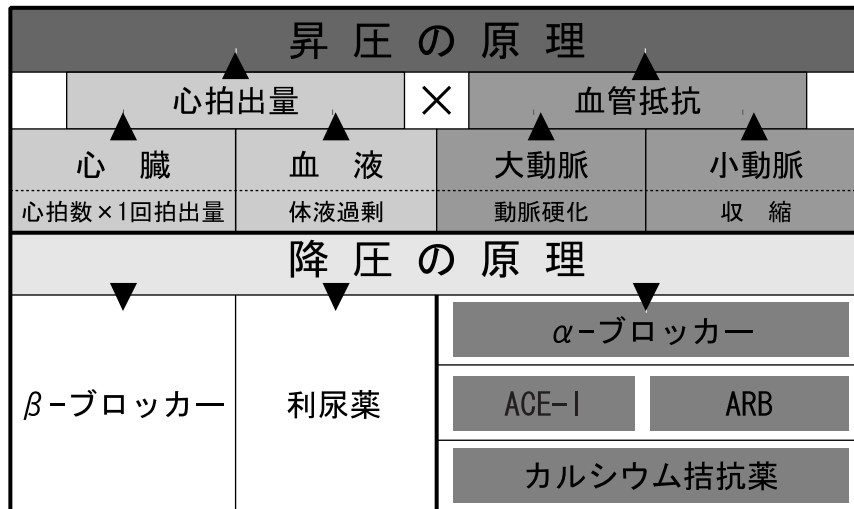


図2 本態性高血圧症の血行動態と降圧薬

ACE-I=ACE阻害薬, ARB=アンジオテンシン受容体ブロッカー

2 本態性高血圧の治療

20世紀のはじめ(1905年)に聴診法による血圧測定法が発見され、高血圧の怖さが認識されるにつれて、その降圧手段の探求も手探りで始まった。そして1950年の交感神経節遮断薬を初めとして、20世紀後半は降圧薬開発のラッシュに明け暮れた。その中で現在では6種類の降圧薬(図2)が国際的に推奨されている³⁾。これらほとんどの降圧薬は数々の臨床試験により臓器保護効果も立証されてきた。

しかし既述のような本症の原因に立ち返って考えるならば、原因に即した方法、すなわち断塩のみが唯一

の原因療法であって、薬物降圧療法は対症療法に過ぎない、と考えられる。運動による降圧機序の中にもNa利尿作用があることを筆者らは発見した。すなわち筋肉からのアデノシンが腎のL-DOPAの脱カルボキシル化酵素を活性化してドパミンを増産し、Na利尿をきたす(アデノシン→ドパミン系)(図3)⁹⁾。

ただし現代において突然の断塩生活は不可能なので、結局はたとえ対症療法的手段であっても、降圧薬に頼らざるをえない。その場合の薬の選択にあたっては、食塩対策(例:利尿薬の使用)抜きには十分な降圧の達成は困難なばかりか、エンドポイント、すなわち臓器障害の防禦も十分に達成できない。たとえばレ・ア

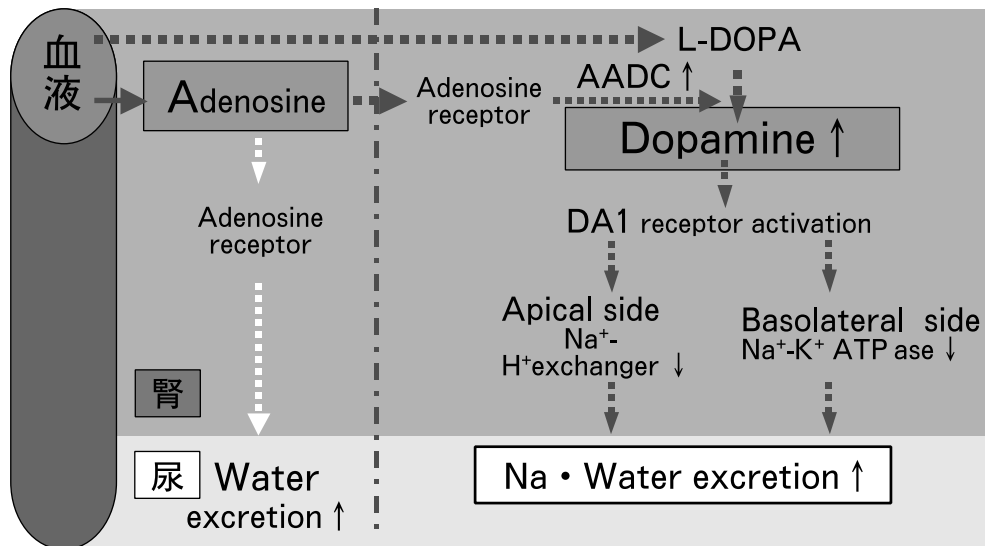


図3 運動による新しいNa利尿薬アデノシンドパミン系の発見
(文献9より作図)

系抑制剤 (ACE 阻害薬と ARB) の降圧作用を越えた臓器保護作用が強調されてきたが, それらも CONSENSUS¹⁰⁾ から LIFE¹¹⁾ に到るまで, ほとんどが利尿薬との併用効果によるものであった. 実際に利尿薬抜きには十分な臓器保護作用が得られていない (例: PROGRESS¹²⁾, ALLHAT¹³⁾, VALUE¹⁴⁾). Ca 拮抗薬は本来は強力な血管拡張薬であるが, 腎血流増加により二次的にマイルドな Na 利尿作用をも有するので, 単剤同士ならレ・ア系抑制薬に優ることが VALUE 試験の始めの 6 カ月間の成績に示されている.

3 腎障害を伴う高血圧の治療

腎障害を伴う場合でも以上のような高血圧治療の原則は同じである. ただし利尿薬の中, サイアザイドとその類似薬は腎障害が進行してからは効かないのでループ利尿薬を用いなければならない. またレ・ア系抑制薬は輸出細動脈を優先的に拡張して糸球体の限外濾過圧を下げるので, Lewis Study¹⁵⁾ をはじめ多くの臨床試験^{16~18)} で腎保護作用に関しては優れているとされ, 国際的にも各種ガイドラインで推奨されている.

降圧すると, 特に糸球体濾過圧を下げるレ・ア系抑制薬の場合には, 濾過が減少するので血清クレアチニンや BUN の増加をきたし, かつては腎不全を増悪させるものと懸念されていた. しかし今日では血清クレアチニン値はたとえ増加しても濾過圧を下げることで腎負荷を軽減して長期的には腎保護作用を発揮することが証明されてきた (図 4)¹⁹⁾.

要するに腎障害 (指標として特に蛋白尿) を伴う場合には一般の高血圧よりもさらに強力に降圧すべきであるという成績 (図 5) が相次ぎ (Bakris)²⁰⁾, 今日ではガイドラインでも降圧目標値は 130/80~85 mmHg 以下, 特に尿蛋白 1 g/日以上を伴う場合には 125/75 mmHg 以下とされている.

そのような目的のための手段として, 6 種の降圧薬の中でもレ・ア系抑制薬と Ca 拮抗薬の併用は不可欠の降圧薬である. レ・ア系抑制薬の 2 種, すなわち ACE 阻害薬と ARB は臓器保護効果がほぼ同等であることが多くの臨床試験で示されてきた (例: ELITE-II²¹⁾, OPTIMAAL²²⁾, VALIANT²³⁾). しかし ACE 阻害薬と ARB の作用機序は少し異なるので相加効果も期待される (図 6). 実際に両者の併用で腎疾患 (非糖尿病性) 時における尿蛋白の減少や腎機能障害進行の阻止作用が増強されることが証明されてきた (COOPERATE) (図 7)²⁴⁾. 特に糖尿病性腎症や重症腎不全 (急速進行性腎炎) においては ACE 阻害薬の作用の及ばない腎キマーゼの活性が亢進する (図 8)²⁵⁾ ことが報告されているので, 併用が望ましい.

透析患者においては, 腎機能はすでに廃絶しているので, 腎保護作用を論ずる余地はない. しかし透析患者の死因の約半分は脳卒中や心疾患で占められるという現状なので, 脳や心臓を保護するために, やはり極力降圧しなければならない.

その際の手段として上述のレ・ア系抑制薬と Ca 拮抗薬はもちろん必要であるが, その前に必要な食塩対

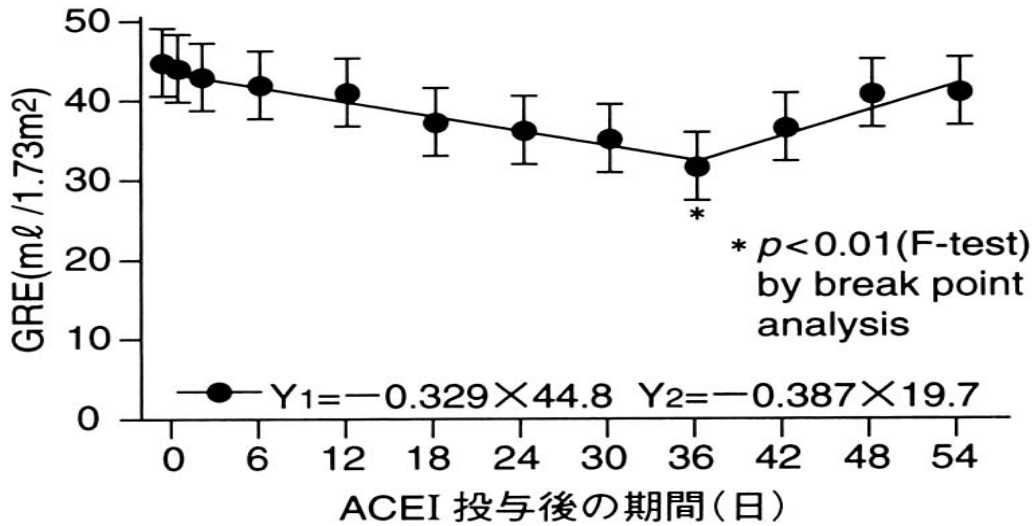


図4 ACE阻害薬による顕性腎症のGFR増悪化の逆転
(文献19より)

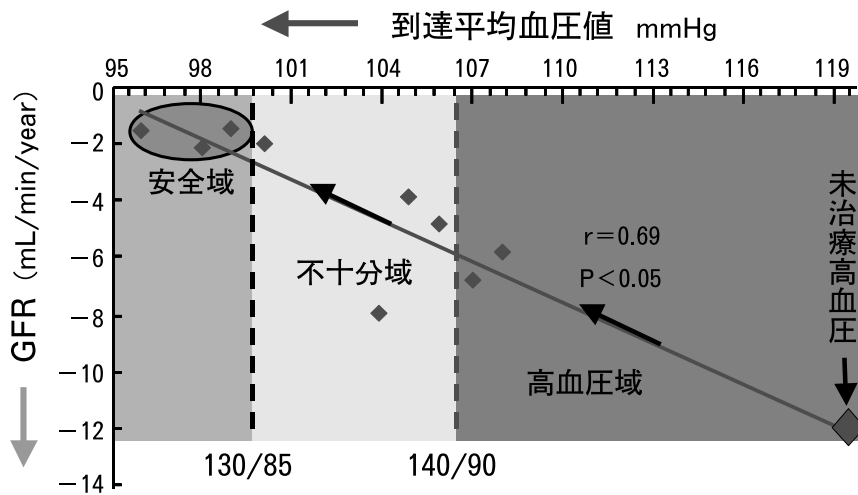


図5 降圧による腎機能悪化防止
(文献20を改変)

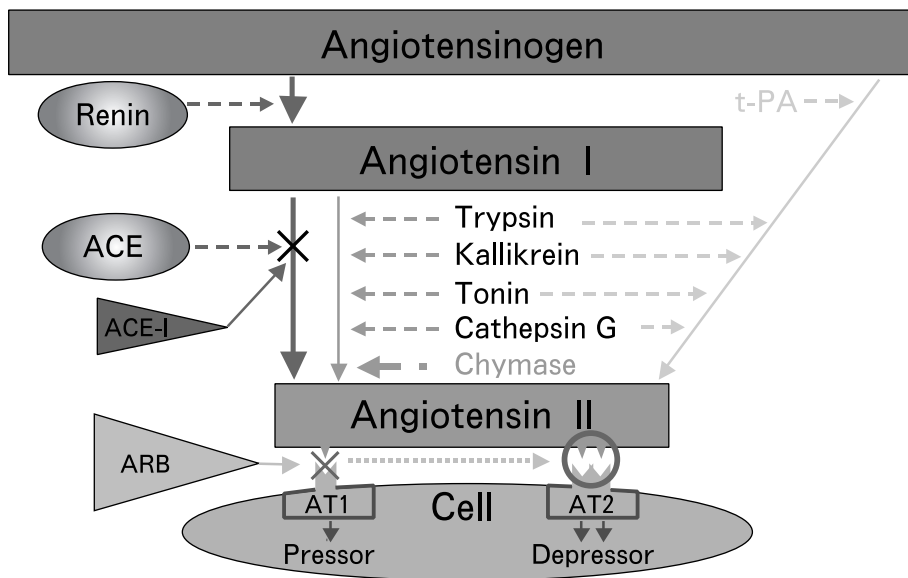


図6 レニン・アンジオテンシン系とそのブロッカー
(Arakawa K: Am J Cardiol, 87(Sup); 1C, 2001より改変)

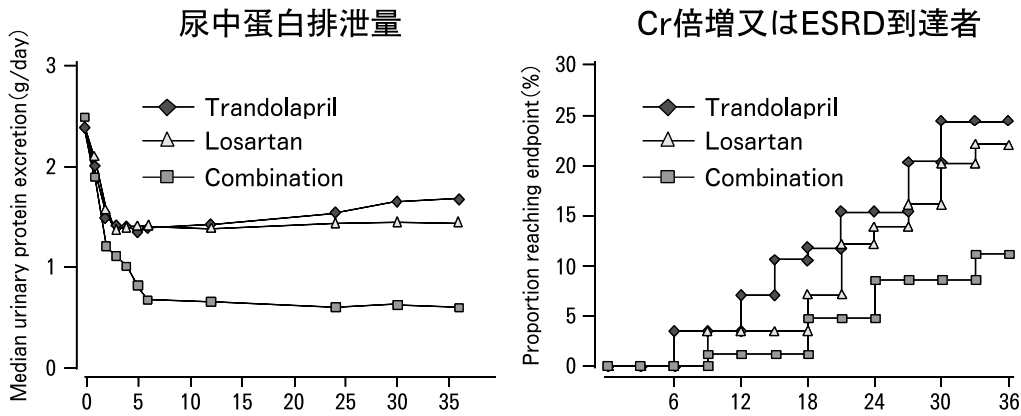


図7 腎疾患（非糖尿病性）におけるレニン・アンジオテンシン系の完全ブロック
ACEI (3 mg, 86人), ARB (100 mg, 89人), 併用 (88人) (文献24より)

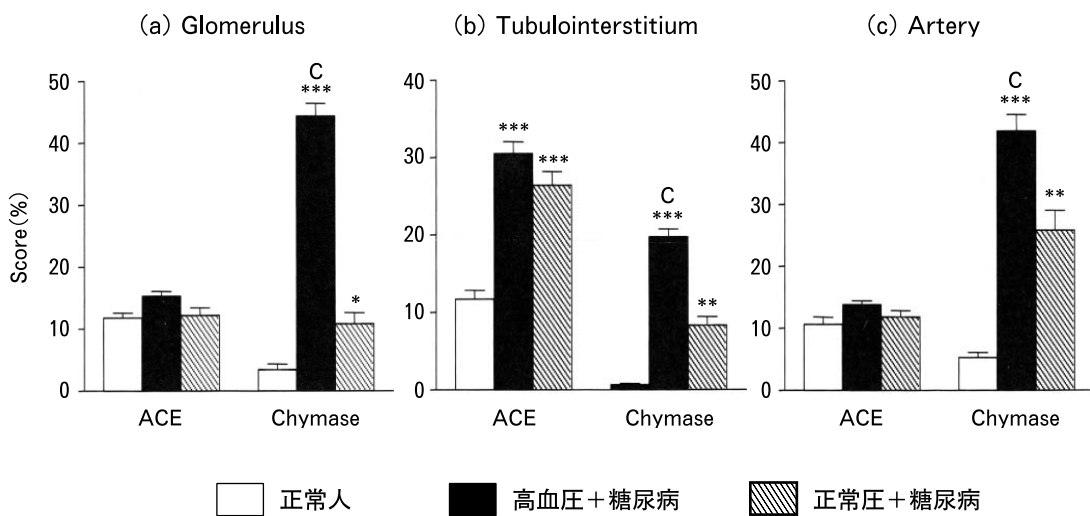


図8 ヒト腎のACEとキマーゼの発現
正常腎と糖尿病性腎症患者腎 (文献25より)

策としての利尿薬が使えないので、減塩を普通人よりもっと強力に行うことが前提条件である。前述の運動によるNa利尿作用もこの場合には期待できないが、しかし運動のNa利尿作用以外の機序による降圧作用が期待できる。その上に運動による全般的な保健効果により、透析患者の投薬数や費用が大幅に節減できる²⁶⁾。

もちろん、透析はNaを除去してくれるので透析中と直後の血圧は下がりすぎるくらいになるが、次の透析までの減塩に極力注意を喚起しなければならない。

おわりに

腎臓は脳や心臓とともに高血圧の標的臓器であるので、腎保護のためにも降圧は重要である。特に腎障害、中でも尿蛋白1日1g以上を伴う場合の降圧目標は各種ガイドラインでも125/75 mmHg以下とされている。不幸にして血液透析に至った場合でも、残りの重

要臓器である脳と心臓を守るためにやはり降圧が必要である。その場合の手段としては減塩の強化と軽い運動、降圧薬としてレ・ア系抑制薬とCa拮抗薬の併用が不可欠である。

文 献

- 1) Page IH: Pathogenesis of arterial hypertension, JAMA, 140; 451-458, 1949.
- 2) Pickering GW: High Blood Pressure (2nd Ed); Churchill, London, 1969.
- 3) 荒川規矩男 (分担): 高血圧の治療, 内科学書第6版; 島田馨編集, 中山書店, 東京, p.1442, 2002.
- 4) Blood pressure, sodium intake, and sodium related hormones in the Yanomamo Indians, a "no-salt" culture.
- 5) Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group.

- 6) The effect of increased salt intake on blood pressure of chimpanzees.
- 7) Treatment of kidney disease and hypertensive vascular disease with rice diet.
- 8) Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group.
- 9) Adenosine activates aromatic L-amino acid decarboxylase activity in the kidney and increases dopamine.
- 10) Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group.
- 11) Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomised trial against atenolol.
- 12) Randomised trial of a perindril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack.
- 13) ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 289; 178, 2003.
- 14) Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial.
- 15) The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group.
- 16) The periodic health examination provided to asymptomatic older women: an assessment using standardized patients.
- 17) Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation.
- 18) Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial.
- 19) In chronic nephropathies prolonged ACE inhibition can induce remission: dynamics of time-dependent changes in GFR. Investigators of the GISEN Group. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Nefrologia.
- 20) Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group.
- 21) Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II.
- 22) Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial infarction with Angiotensin II Antagonist Losrtan.
- 23) Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both.
- 24) Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al.: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet*, 361 (9352): 117-24, 2003.
- 25) Chymase is upregulated in diabetic nephropathy: implications for an alternative pathway of angiotensin II-mediated diabetic renal vascular disease.
- 26) Exercise during hemodialysis decreases the use of anti-hypertensive medications.