

Primers of Nephrology -6

高 血 圧

—腎障害患者を中心として—

林 松彦

慶應義塾大学医学部内科

はじめに

高血圧は臨床において遭遇する頻度の最も高い疾患の一つであり、心・血管障害、腎障害の要因となることからその適切な治療を要する。報告により異なるが、その原疾患は、90%以上を本態性高血圧が占め、腎性高血圧は数%に止まる¹⁾。しかしながら、進行性腎障害患者の腎障害進行における高血圧の役割は重要であり、その適切な治療は、腎臓病の治療において最も中心的役割を果たすといっても過言ではない。血圧の適正レベルまでの治療法、第一次選択薬は腎臓専門医にとり必須の知識といえる。

1. 高血圧の原疾患とその成因

1) 腎実質性高血圧

一般に、腎性高血圧といった場合、腎血管性高血圧を含む場合と、腎炎のような腎実質障害のみを指す場合があるが、本稿の中では狭義に、腎実質性高血圧のみを指す。腎実質障害に高血圧を伴う頻度は、一般人口で高血圧をみる頻度よりも明らかに高く、少なくとも30%以上の発症率が報告されている。その成因が完全に明らかにされているわけではないが、塩分排泄障害による体液量の増加、それに対して不適切なレベルのレニン・アンジオテンシン系の活性、さらに、交感神経系の活性化が主たる要因として考えられている²⁾。これらの要因以外でも、エンドセリン、一酸化窒素、腎ネフロン数などが関与することが示唆されており、多因子により発症すると想定される。また、これらの因子のどれが優位であるかは、腎実質性高血圧すべてに共通というよりは、高血圧を生じる遺伝因子と相互に関連して個々の腎障害患者において異なると推察される。

2) 本態性高血圧

高血圧患者のなかで、上記のような腎実質性などの明らかな原因を持たないものを本態性高血圧と呼んでいる。この本態性高血圧は、その定義からも推察されるように、明らかに単一疾患ではなく、いつてみれば症候群ともいえる。その成因としては、遺伝因子に環境因子が加わることによると想定されている。遺伝因子としてこれまでに提唱されたものは、Na/H交換体活性、インスリン抵抗性、レニン・アンジオテンシン系遺伝子多型、 β_2 受容体遺伝子多型、 α -adducin遺伝子多型などがあるが、いずれも単一遺伝子が高血圧を発症させているというよりは、血圧の一部を規定している

表 1 遺伝性高血圧・低血圧

| |
|--|
| 高血圧 |
| 1. Glucocorticoid Remediable Hyperaldosteronism アルドステロン合成酵素promotor領域への糖質コルチコイド合成酵素promotor領域のキメラ形成による。 |
| 2. Liddle症候群 集合管上皮性Naチャンネルのgain of function |
| 3. Apparent Mineralocorticoid Excess 11 β -hydroxysteroid dehydrogenaseのloss of function |
| 4. Gordon症候群（偽性低アルドステロン症II型） 原因遺伝子未定 |
| 5. Bradydactylyを伴う優性遺伝性高血圧 原因遺伝子未定 |
| 低血圧 |
| 1. Bartter症候群 フロセミド感受性Na-K-2Cl共輸送体, ROMKチャンネル, Clチャンネル (CLCNKB) のいずれかの loss of function |
| 2. Gitelman症候群 チアジド系利尿薬感受性Na/Cl共輸送体の loss of function |
| 3. 偽性低アルドステロン症I型（常染色体劣性型, 優性型） 集合管上皮性Naチャンネルのloss of function, アルドステロン受容体の loss of function |

と考えるべきである。一方、環境因子としては、食塩摂取量、肥満度、ストレス、アルコール摂取量が増える。これら環境因子も単独では高血圧を発症しないが、例えば、遺伝因子を多く有するものに環境因子が加われば、より高血圧を発症しやすいということになる。

この高血圧遺伝因子であるが、ヒトゲノム計画の終了により、現在、この原因遺伝子探索が盛んになっている。これまでに同定された血圧に関連する遺伝性疾患は表1に示したように、いずれも、まれな単一遺伝子疾患であり、その原因遺伝子検索は種々の蛋白のクローニングがなされればそれほど困難なものではなかった。これに対し、いわゆる本態性高血圧は、前述のように複数の遺伝子が関与することが想定される。現在、とりあえず、SNPs, すなわち遺伝子の単塩基置換を中心として、患者群と健常群の間での遺伝子構造の比較がなされている段階であるが、両群間でその発現頻度に差がみられたとして、はたしてそれが本当に原因となっているかを同定することは困難を極めることが予想される。すなわち、高血圧患者群に高い頻度で発症するSNPsが見いだされたとして、そのSNPsが蛋白構造までも変化させるものであれば比較的容易であるが、もし蛋白構造が保たれているとするならば、そのSNPsは蛋白の発現量に関与するか、あるいは他の異常と cosegregateしている可能性が生じ、これらの検証は非常に困難な場合が多い。

2. 高血圧の治療と進行性腎障害

血圧の診断基準に関しては、米国の第6次合同委員会報告 (JNC VI)³⁾、WHOのガイドライン⁴⁾を踏まえて、本邦においても日本高血圧学会から高血圧治療ガイドラインが発表され⁵⁾、正常血圧は収縮期血圧130mmHg未満かつ拡張期血圧85mmHg未満と定義され、従来の正常血圧の基準である

表 2 高血圧予防、管理のための生活習慣改善
(日本高血圧学会ガイドライン、JNC VIより抜粋)

-
- ・体重超過の場合減量
 - ・アルコール摂取量をエタノール換算で30ml/day以下に制限，女性および低体重の患者は15ml/day以下にする。
 - ・有酸素運動を増加する。
(ほとんど毎日30～45分，ただし本邦では心血管病のない高血圧患者)
 - ・ナトリウム摂取量を100mmol/day (食塩として6g, 本邦では7g) 以下に減らす。
 - ・食事による適量のカリウムの摂取 (約90mmol/day)
 - ・一般的な健康のために，適度のマグネシウムとカルシウムを摂取する。
(この項目は本邦では本文中での記載のみで表中には記載されていない。)
 - ・心血管系全般の健康のために禁煙し，食事によるコレステロールおよび飽和脂肪酸の摂取量を減らす。
-

140mmHg未満かつ90mmHg未満と新基準の正常血圧の間は正常高値血圧と定義された。さらに、140mmHg以上または90mmHg以上の場合が高血圧であり、軽症、中等症、重症と分類されることになった。このように分類を行う一つの理由は、臓器障害、糖尿病の有無などにより治療方針が異なることによる。腎障害または糖尿病を伴う患者は高リスク群として分類され、軽症、中等症、重症を問わず、生活習慣の修正とともに降圧薬の適応となる。

1) 生活習慣の修正

まず、生活習慣の修正であるが、表2に示したように、食塩制限、適正体重維持、運動療法などがあげられている^{4,5)}。食塩摂取量が、集団としてみた場合、血圧上昇に作用するのはよく知られている事実といえるが、各個人において血圧が食塩摂取量と関連するか否かはその素因にもよる。すなわち、本態性高血圧患者のなかには、食塩感受性を示す者と感受性を示さない者がおり、食塩制限、あるいは反対に食塩摂取量の増加が血圧変動を生じる者は、患者群の一部である。この素因が何によるかは、今後の遺伝子解析結果により明らかとなると予測されるが、腎障害患者では、特に食塩貯留傾向が血圧上昇に関与すると考えられており、その治療において極めて重要である。また、適正体重維持は、肥満は、末梢抵抗の増加、インスリン抵抗性の増悪などを介して血圧上昇に働くことが示されており、腎障害患者では、このインスリン抵抗性が比較的早期にみられることより⁶⁾、この体重是正も重要と考える。

喫煙は、高血圧の発症因子としてよりは、臓器障害予防の観点から論じられることが多い。喫煙が冠動脈疾患を代表とする動脈硬化性疾患の主要な増悪因子であることは明白であり、高血圧患者でなくても禁煙すべきであるが、高血圧患者では特に励行すべきである。

なお、カリウムの適正な摂取は、腎機能正常な患者では降圧のために有用であるが、腎不全患者では摂取を制限するのが当然である。特に、レニン・アンジオテンシン系阻害薬を使用している症例では、軽度の腎障害患者でも高カリウム血症をきたしやすく、カリウム摂取制限を早期から患者に教育する必要がある。

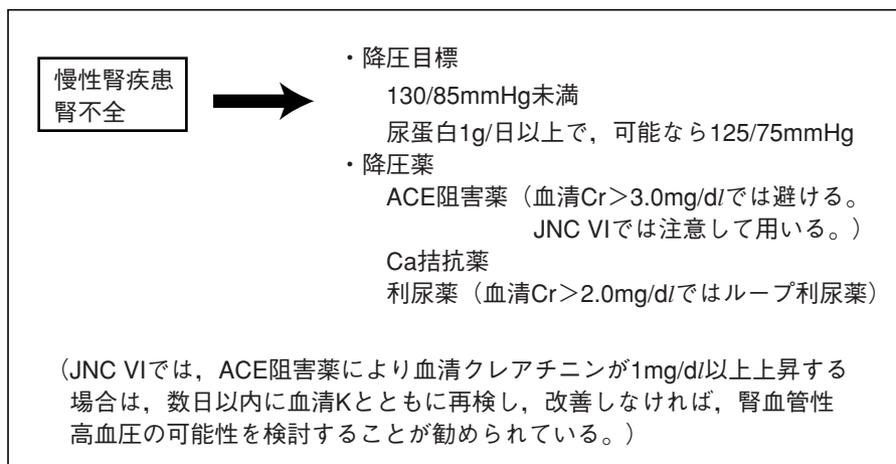


図 腎障害を伴う患者の治療方針（文献5）より抜粋）

2) 薬物療法

一般の高血圧では、生活習慣の修正で十分な降圧が得られない場合に薬物療法となるが、腎障害を有する患者、または糖尿病患者では、140/90mmHg以上の軽症高血圧患者でも高リスク群として直ちに薬物療法の適応となる。降圧目標であるが、主に2つの大規模研究、MDRD⁷⁾およびMRFIT⁸⁾の結果を踏まえて、図に示したように130/85mmHg未満、さらに尿蛋白1g/日以上では125/75mmHgを目標とすることになっている。

さて、高血圧が本当に腎障害の進行因子であるかという点に関しては、MRFITで明確に示されている。この研究は、33万人以上の男性を追跡したもので、そのなかで、血圧値と腎不全に至った814例との関係を報告している。それによれば、収縮期、拡張期ともに、血圧の上昇につれて腎不全発症率は高まり、最も低値のグループ、すなわち、収縮期120mmHg以下かつ拡張期80mmHg以下を至適血圧として、末期腎不全発症率を1としたとき、正常高め血圧、すなわち、収縮期血圧130～139mmHgかつ拡張期血圧90mmHg未満、または収縮期血圧140mmHg未満かつ拡張期血圧85～89mmHgの場合には末期腎不全発症率が1.9倍となり、高血圧が腎障害進行の要因であることが明らかとなった。

腎障害を伴う高血圧患者、あるいは高血圧を伴う進行性腎障害患者での薬物療法に関して、第一選択薬に関しては、最近、多くの報告がなされているが、その先駆けとなった研究として、LewisらによるIDDM腎症に対するアンジオテンシン変換酵素阻害薬の効果をみた研究が有名である⁹⁾。この研究では、placeboとcaptopril投与群をIDDM腎症患者に投与して、クレアチニンが2倍となった場合と末期腎不全に至った場合をendpointとして検討を行ったものであり、明らかにcaptopril群でその進行が遅延したという結果が得られている。この研究で興味深い点は、captopril服用開始時に、血清クレアチニンがすでに1.5mg/dl以上であった群で、より腎不全進行の抑制効果が顕著であった点である。アンジオテンシン変換酵素阻害薬の使用は、血清クレアチニンが上昇している症例では避けることが望ましいという薬剤の添付文書の記載の影響もあり、腎不全の予後を悪化させるというような誤解を生じている場合も否定できないが、臨床研究の結果は、むしろ、腎不全患者でより強い腎障害進行抑制作用を示しているという点で興味深い。さらに、その後のbenazeprilを非糖尿病

表 3 Nuclear factor κ B活性化により誘導される蛋白

| Cytokines | Cell adhesion molecule | Stress response genes |
|-----------------------|------------------------------------|------------------------|
| IFN- γ | ICAM-1 | Angiotensin II |
| IL-1 α | ELAM-1 | COX-2 |
| IL-1 β | P-selectin | inducible NOS |
| IL-6 | Tenascin-C | Phospholipase A2 |
| β -interferon | | |
| MCP-1 | Acute phase protein | Cell surface receptors |
| RANTES | Complement factor B | A1 adenosine receptor |
| TNF- α | C-reactive protein | Bradykinin B1 receptor |
| TNF- β | Lipopolysaccharide binding protein | CD23 |
| | | CD69 |
| Transcription factors | Tissue factor-1 | Lox-1 |
| A20 | Angiotensinogen | PAF receptor |
| c-myc | | |
| I κ B α | | Growth factors |
| | | PDGF |
| | | G-CSF |
| | | VEGF C |

腎症に用いた検討でも¹⁰⁾、平均値として血清クレアチニン濃度約2mg/dlの患者に投与した場合、投与1～2年間は、benazepril投与群でplacebo群よりも血清クレアチニンは上昇を示したが、3年間観察すると、placebo群に比して有意に低値となることが示された。これらの研究から考えられることは、アンジオテンシン変換酵素阻害薬を腎障害患者に用いた場合、当初は血行動態の変化に基づく糸球体内圧の低下による一過性の糸球体濾過率の低下を生じるものの、その後、腎組織の障害を抑制する結果、腎保護作用を示すと考えられる。

これらの研究で、さらに明らかとなっていることは、必ずしも降圧効果のみがアンジオテンシン変換酵素阻害薬の腎保護作用ではないと考えられている点である。動物実験ではあるが、micropunctureを用いた検討¹¹⁾で、糸球体内圧の上昇が必ずしも糸球体硬化の進行度と一致せず、さらに、アンジオテンシン変換酵素阻害薬は糸球体硬化を抑制するものの、その抑制効果も糸球体内圧の変化を介するものではないことが示された。この研究結果および臨床研究から考慮されることは、アンジオテンシンIIの作用を抑制した場合、血行動態に対する作用以外の作用が腎保護作用を発揮する可能性である。この血行動態以外の作用として、近年、アンジオテンシンIIが転写調節因子であるnuclear factor κ B (NF κ B)を活性化することが報告され、注目されている¹²⁾。このNF κ Bは、free radicalあるいは種々のcytokineにより活性化され、転写調節を介して(表3)炎症におけるさまざまな病態に中心的役割を果たしていることから、アンジオテンシンIIはその活性化を通して腎障害、動脈硬化などを促進する可能性が考慮され、変換酵素阻害薬の種々の臓器保護作用も、このアンジオテンシンIIのNF κ B活性化抑制作用を介する機序が考慮されている。

Caチャンネル拮抗薬の腎保護作用に関しては、種々の報告があり、アンジオテンシン変換酵素阻害薬と同等の腎保護作用を示したという報告もみられている¹³⁾。したがって、レニン・アンジオテンシン系阻害薬により副作用が懸念される症例では、Caチャンネル拮抗薬を第一選択薬とすべきであろう。このレニン・アンジオテンシン系阻害薬の腎障害患者での主な副作用は、急激な腎機能悪化と

高カリウム血症，それからまれではあるが，膜性腎症の併発である。急激な腎機能悪化は，特に，腎血管の硬化症が強い患者，あるいは腎動脈狭窄症の患者でみられ，こういった状態が考慮される患者では投与を控えるべきである。また，高カリウム血症は，腎機能障害の進行した症例では非常に高率に発症し，重症となることが知られていることから，少なくとも血清クレアチニンが2.0mg/dlを超えるような症例では，投与開始後頻回に血清カリウム濃度を測定し，5.5mgEq/Lを超えるような場合は，中止すべきである。前述のように，日本高血圧学会ガイドラインで血清クレアチニンが3.0mg/dl以上の症例では避けることが勧告されているが，その要因はこれらの副作用によるものであり，その点につき留意して用いるならば，腎障害進行を抑制するために，むしろ腎機能が低下した症例でも積極的に用いるべきである。

3. 今後の高血圧研究と進行性腎障害治療

高血圧研究は，これまで多くの成果を上げており，特にレニン・アンジオテンシン系阻害薬は臓器保護に優れた降圧薬として，基礎的な研究から生まれ，広く臨床に応用されている。そのほかにも， β 遮断薬あるいはCaチャンネル拮抗薬など，非常に優れた降圧効果を示す薬剤が数多く臨床に使用可能になっており，少なくともほとんどの症例で血圧を是正することが可能となった。現在高血圧治療の問題点は2点であり，まず，高血圧であることを知りながら，あるいは知らずに十分な治療を受けていない患者がまだまだ数多く存在することである。その理由としては，患者自身の無知による場合と，診療にあたる医師の無知による場合が存在している。統計では，高血圧の服薬患者は50%近くになるものの，服薬中でも平均血圧は143/81mmHgとなっており¹⁴⁾，降圧目標である130/85mmHg未満には到達していないことが示されている。依然，半数近くの患者が降圧治療を受けていないことと併せ，患者，医師の双方の教育が極めて重要と考えられる。

もう一つの問題点は，十分に降圧が行われたとしても，必ずしも完全に臓器障害が予防されるわけではない点である。これは臓器障害が単に血圧のみにより規定されているのではなく，他の因子も関与していることを示している。この問題も含め，さらに適切な降圧療法を行うために，前述の遺伝子解析が行われている。高血圧患者と正常血圧者の両群で遺伝子解析を行い，高血圧患者に特異性の高いSNPsを同定し，そのうえで，血圧と関連する遺伝子であるか否かの検定を行うものである。このような解析は高血圧のみならず，糖尿病などの，遺伝因子が関与する一般的な疾患に対して行われている。今後，これらの解析が進むにつれて多くの遺伝性因子が見いだされ，その因子を標的としたより特異的な治療薬が開発されることが期待される。ただし，一遺伝子異常による疾患と異なり，その解析のためには，非常に多くの検体を解析し，未知，既知の遺伝子を対象とすることから，極めて困難が予想され，実現化にはなお，多くの労力と時間を要するものと推定される。また，これまでの遺伝子疾患の変異は，諸外国と本邦では重複するものはむしろ少なく，本邦独自の変異が多く見いだされている。したがって，海外の研究結果がどうであれ，本邦での解析を進めることは極めて重要であろう。また，変異部位が異なっても，同じ蛋白の異常であれば遺伝因子としては同じ因子となるが，本邦の高血圧患者は欧米の高血圧患者と比較して，その遺伝背景が明らかに異なっており¹⁵⁾，遺伝子解析の結果がこれらの相違を蛋白レベルで明らかとして，より有効な治療法の開発につながることを期待される。

文 献

1. 柴田洋孝, 齊藤郁夫. 二次性高血圧症の疫学. 日本臨牀2000; 58 (2000年増刊号) :439-42.
2. Preston RA, Singer I, Epstein M. Renal parenchymal hypertension. Arch Intern Med 1996; 156:602-11.
3. Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997; 157:2413-61.
4. Guidelines subcommittee: 1999 World Health Organization–International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-83.
5. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編. 高血圧治療ガイドライン2000年版.
6. Kato Y, Hayashi M, Ohno Y, Suzawa T, Sasaki T, Saruta T. Mild renal dysfunction is associated with insulin resistance in chronic glomerulonephritis. Clinical Nephrol 2000; 54: 366-73.
7. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Green T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifter JL. The modification of diet in renal disease study group: Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease. Ann Intern Med 1995; 123: 754-62.
8. Klag MF, Whelton PK, Rnadall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med 1996; 334: 13-8.
9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy: The Collaborative Study Group. N Engl J Med 1993; 329: 1456-62.
10. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angitensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. N Engl J Med 1996; 334: 939-45.
11. Fogo A, Yoshida Y, Glick AD, Homma T, Ichikawa I. Serial micropuncture analysis of glomerular function in two rat models of glomerular sclerosis. J Clin Invest 1988; 82: 322-30.
12. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Konig S, Wittig B, Egido J. Angiotensin II activates nuclear transcription factor kappa B through AT(1) and AT(2) in vascular smooth muscle cells: molecular mechanisms. Circ Res 2000; 86: 1266-72.
13. Zucchelli P, Zuccala A, Borghi M, Fusaroli M, Sasdelli M, Stallon C, Sanna G, Gaggi R. Long-term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency. Kidney Int 1992; 42: 452-8.
14. Muratani H, Fukiyama K, Kamiyama T, Kimura Y, Abe K, Ishii M, Fujii J, Kuwajima I, Shiomi T, Kawano Y, Mikami H, Ibayashi S, Omae T. Current status of antihypertensive therapy for elderly patients in Japan. Hypertens Res 1996; 19: 281-90.
15. 加藤規弘, 家森幸男: 遺伝的背景. 日本臨牀2000 ; 58 (2000年増刊号) : 597-600.