

腎臓と高血圧

Recent advance in kidney and hypertension research

熊谷裕生 尾田高志 大島直紀 武智華子
山本浩仁郎 内田貴大 渡邊篤史 只野裕己
松原秀史 千田将光

Hiroo KUMAGAI, Takashi ODA, Naoki OHSHIMA, Hanako TAKECHI, Kojiro YAMAMOTO, Takahiro UCHIDA, Atsushi WATANABE, Hiroki TADANO, Hidehito MATSUBARA, and Masamitsu SENDA

はじめに

2011年は「腎臓と高血圧」というテーマから見て、とりわけ実りの多い年であった。血圧変動と腎傷害、アリスケレンの蛋白尿減少効果、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)およびカルシウム(Ca)拮抗薬による腎保護の新しいエビデンス、腎神経アブレーションによる2年間の降圧効果などを中心に、1年間の進歩を概観する。

血圧変動と腎傷害

1. 血圧変動が大きい患者は臓器障害が起こりやすい

イギリスのRothwellら¹⁾は、一過性脳虚血の既往のある患者の連続7回の異なる外来血圧の標準偏差(SD)を血圧変動性(visit-to-visit variability in blood pressure)と定め、血圧変動の大きい患者ほど脳梗塞のリスクが大きいことを見出した。すなわち、血圧変動の大きさによって患者群を10分割し、血圧変動の最も小さい群の脳卒中発症を1.0とすると、血圧変動の最も大きい患者群の脳卒中発症のハザード比は6.22と高かった。彼は、血圧変動はノイズでなく、病態生理学的意味を持ったパラメータであることを強調している。

またRothwellら²⁾は、380本ほどの臨床試験をメタ解析し、Ca拮抗薬は血圧変動(外来日の収縮期血圧のSD)を小さくするが、ARB、利尿薬、 β 遮断薬は血圧変動を大きく

することを報告した(図1)。これらの結果は2010年にLancet誌に連続して数本の論文として発表され世界を驚かせた。

血圧変動が大きいと臓器障害が増加するという問題は、2011年の高血圧学会で最もホットな話題であった。血圧変動が大きいほど腎臓が傷害されるという臨床論文も相次いでいる。Ushigomeら³⁾は2型糖尿病患者において、家庭血圧の日ごとの変動係数(coefficient of variation: CV)が大きいほど顕性アルブミン尿(300 mg/gCr以上)が多いことを発表した。多変量解析の結果から、特に朝の収縮期血圧および拡張期血圧の変動係数、および夕方の収縮期血圧の変動係数と微量アルブミン尿とがよく相関した。

Maniosら⁴⁾は携帯式血圧モニタリング(ABPM)のデータを解析し、慢性腎臓病(CKD)患者ではeGFRが60 mL/分/1.73 m²以上の患者よりも血圧変動が急峻であることを示した。彼らは血圧変動の指標として、ある時間当たりの収縮期血圧の上昇速度(dSBP/dt, time rate of blood pressure variation)を用いた。

Kawaiら⁵⁾は、143例の連続する外来患者を対象に、6回以上の外来血圧の血圧変動(SD)とアルブミン尿の程度が有意に正相関することを報告した。さらに収縮期血圧の血圧変動(SDとCV)とドップラーエコーで計測したresistive index(抵抗係数)とが相関した。この研究から、血圧変動の指標としてはSDでもCVでも差がないことが示された。Kawaiらは、多くの降圧薬が併用されていたため、降圧薬の種類と血圧変動との関係は明らかでなかったと述べている。

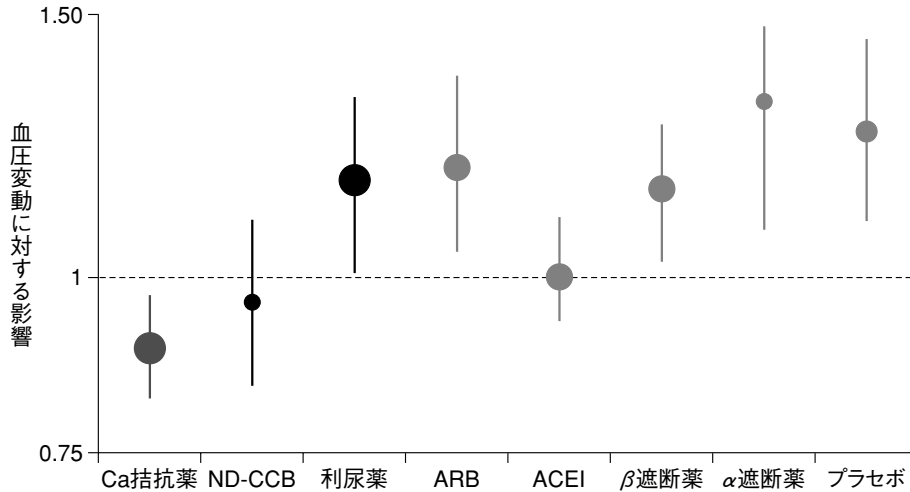


図 1 各種降圧薬の血圧変動に対する影響

300 件以上の臨床試験をメタ解析し、Ca 拮抗薬は血圧変動を小さくしたが、利尿薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)、β 遮断薬は血圧変動を大きくしたことが示された。ND-CCB はジヒドロピリジン系以外の Ca 拮抗薬 (文献 2 を引用)

2. 血圧変動がアルブミン尿や腎機能障害を起こす機序

血圧変動が大きい患者が脳梗塞を起こしやすいというメカニズムを、Rothwell は脳の細動脈の自動調節能から説明している⁶⁾。図 2 のように横軸に脳細動脈の灌流圧または全身血圧をとり、縦軸に脳血流量をとると、灌流圧が 70 から 170 mmHg の間は脳血流は一定に保たれており、「自動調節能」と呼ばれる。これは、脳灌流圧が 70 mmHg あたりに低下すると細動脈が拡張して多くの血液を取り込もうとし、170 mmHg あたりに上昇すると細動脈が収縮することにより血液の取り込みを減らそうという仕組みである。したがって、血圧変動の大きい患者の脳灌流圧が 170 mmHg で脳細動脈が収縮しているときに、突然全身血圧および脳灌流圧が低下すると、血管は瞬時には拡張せず、その末梢領域が虚血や機能障害に陥ってしまうという仮説である。

糸球体輸入細動脈もこれと同様の自動調節を行っていることが林ら⁷⁾によって示されてきた。したがって全身血圧の変動性が大きい患者では、突然高い血圧(輸入細動脈が閉じている)から低い血圧に低下することにより糸球体血管が虚血になったり、低い血圧(輸入細動脈が開いている)から血圧が急上昇することにより全身の高い血圧が糸球体血管の内皮細胞や輸入細動脈を傷害すると予想される。われわれは、これが「血圧変動が大きい患者ほどアルブミン尿が多いとか resistive index が高い」という上記の臨床試験の結果^{3~5)}を説明する機序と考えている。

血圧変動が大きいということは、動脈血圧を安定させる

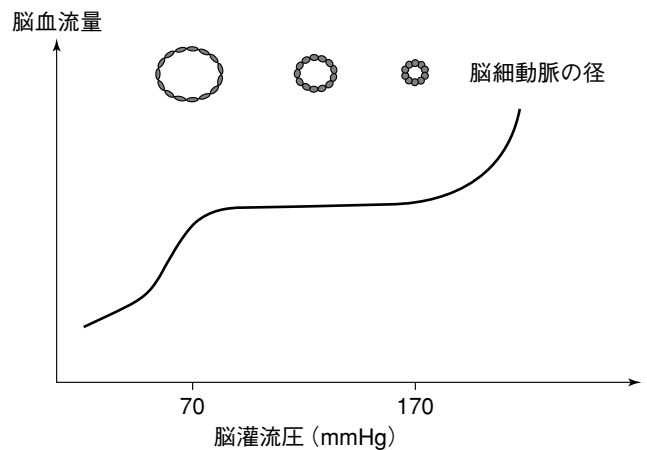


図 2 脳血流の自動調節能を表わす模式図

灌流圧が 70~170 mmHg のときは脳血流は一定に保たれている。脳灌流圧が 70 mmHg あたりに低下すると細動脈が拡張して多くの血液を取り入れようとし、170 mmHg あたりに上昇すると細動脈が収縮することにより血液量を減らそうとする仕組みである。血圧変動の大きい患者の脳灌流圧が 170 mmHg で脳細動脈が収縮しているときに、突然全身血圧および脳灌流圧が低下すると、血管は瞬時に拡張できなくて、その末梢領域が虚血や機能障害に陥ってしまう。

(文献 6 の appendix の図を引用)

ための圧受容器反射の障害または交感神経亢進を反映している^{1,2,6)}。したがってわれわれの抱く疑問は、血圧変動を大きくするのは圧受容器が存在する頸動脈の粥状硬化であるにもかかわらず、アルブミン尿や腎臓の resistive index、脳の自動調節などに関与するのは糸球体毛細血管や細動脈であって、問題となる血管の太さや性格が全く異なる点で

ある。また、血圧変動増大が先か臓器障害が先かも、今後解決していくべき課題である。あるいは、どちらかが上流なのではなく、ある未知の因子が、太い容量血管にも細い抵抗血管にも同様に傷害を与えている可能性もある。

3. 血圧変動を小さくする薬剤

それでは血圧変動を小さくする薬剤はあるのか。田村のグループはここ数年、血圧変動が大きい患者においては冠動脈疾患や心肥大が起りやすく、これに対して ARB は血圧変動を小さくさせることを多くの臨床試験で示してきた。顕性蛋白尿を呈する糖尿病性腎症の患者に対して、12 週間 ARB バルサルタンを投与すると、血圧が低下し、アルブミン尿が減少し、ABPM から算出した血圧変動(CV)は小さくなった⁸⁾。アルブミン尿減少は日中の収縮期血圧の低下などと有意に相関した。一方、eGFR は夜間収縮期血圧の変動と負の相関を示した。すなわち、血圧変動を小さくできると eGFR が増加する可能性が示唆された。

田村のグループ⁹⁾はまた、40 例の血液透析患者においてロサルタンも血圧変動(ABPM の CV)を小さくする効果があることを示した。さらにロサルタンは左室肥大、brachial-ankle PWV、BNP、advanced glycation endproduct(AGE)を有意に減少させた。また、多変量解析にて夜間の収縮期血圧の変動は左室肥大と正の相関があった。

腎機能やアルブミン尿との関連は調べていないが、577 例の本態性高血圧患者の血圧変動(SD)を調べた臨床試験では、3 カ月投与した Ca 拮抗薬と利尿薬は血圧変動を小さくしたが、ARB は小さくしなかった¹⁰⁾。

O'Brien のグループ¹¹⁾は、算出するのに数カ月かかる数回の外来血圧の変動ではなくて、1~2 日の ABPM の血圧変動を算出すれば短期間で同じ結果が得られることを主張している。

糖尿病性腎症を含む CKD 患者に対する降圧薬の第一選択薬は ARB で議論の余地はないが、第二選択薬は Ca 拮抗薬とサイアザイド系利尿薬とで決定的なエビデンスはなく、既往歴、リスクファクター、身体所見、検査所見などから主治医が患者にふさわしいほうを選択すべきである¹²⁾。Tamura ら¹³⁾と Kario¹⁴⁾は、独立した臨床試験の結果から、「血圧変動の大きい CKD 患者に対しては、ARB に併用する第二選択薬として Ca 拮抗薬を併用すべきである」と主張している。

アリスキレンの蛋白尿減少効果

1. 糖尿病性腎症におけるアリスキレンの著明な蛋白尿減少効果

われわれ腎臓内科医が克服できていない最大の課題は、糖尿病性腎症患者の大量蛋白尿を減少させ、透析導入患者数を減少させることである。ステロイドが禁忌である糖尿病性腎症患者では、ARB を内服しても大量蛋白尿が残っている症例が多い。蛋白尿は腎機能障害を進展させるとともに血管内脱水を起こすため、心血管イベントや深部静脈血栓症のリスクであり、生命の危機が生じる。

AVOID 試験は、ロサルタン 100 mg/日を 3 カ月内服している 599 例の 2 型糖尿病性腎症患者(試験前の平均アルブミン尿 530 mg/日、eGFR 67 mL/分/1.73 m²、血圧 135/77 mmHg)を対象に、アリスキレン 150~300 mg/日またはプラセボを 6 カ月投与し、アリスキレンのアルブミン尿減少効果を二重盲検試験にて検討した¹⁵⁾。その結果、24 週後にプラセボ群でアルブミン尿量が 2%増加したのに対し、アリスキレン群では 18%減少した。懸念された血清 K 値は、アリスキレン群とプラセボ群とで差がなく、頭痛、めまいなど副作用の面でも両群に差はなかった。

2010 年および 2011 年には AVOID 試験のサブ解析の結果が報告された。糖尿病で CKD ステージ 1 の患者はアリスキレンにより 24 週間で eGFR が 5.6 mL/分/1.73 m²減少し、ステージ 2 の患者は 2.7 減少、ステージ 3 は 1.7 減少したが、いずれのステージにおいてもプラセボよりは eGFR 低下が小さい傾向であった¹⁶⁾。また、試験前の血圧に関係なくアリスキレンはアルブミン尿を有意に減らすことができた¹⁷⁾。さらに、アリスキレン群は尿中アルドステロンを著明に減少させた¹⁸⁾。

Ogawa ら¹⁹⁾は、ARB、ACE 阻害薬およびその両者を服用してもアルブミン尿が 1,320 mg/gCr と多く、eGFR 45 mL/分/1.73 m²(CKD のステージ 3)の糖尿病性腎症患者 31 例に、アリスキレン 150 mg を 1 日おきに 2 カ月間追加した。その結果、収縮期血圧は 145 から 136 mmHg へ低下し、アルブミン尿は 842 mg/gCr へと有意に 26%減少し、eGFR は 51 mL/分/1.73 m²へ有意に 14%改善した。腎間質の炎症を表わす尿中 monocyte chemoattractant protein-1 および酸化ストレスのマーカーである 8-hydroxy deoxy-guanosine も減少した。

AVOID 試験が CKD ステージ 1~3 で微量アルブミン尿を呈する患者を対象としている一方、われわれは ARB を 6 カ月以上服用してもネフローゼを呈するステージ 4(6

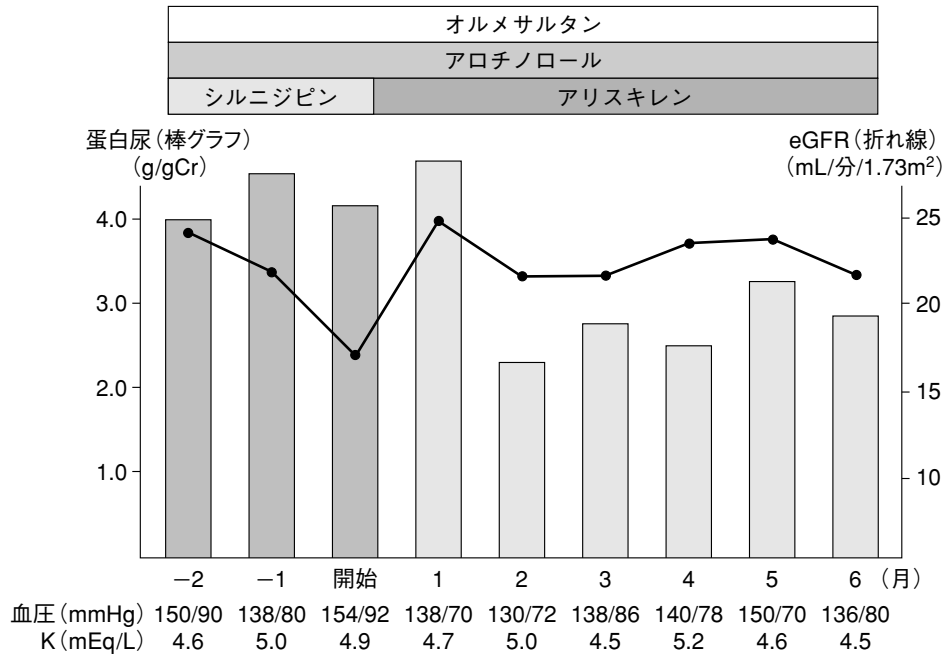


図3 ステージ4の糖尿病性腎症患者の蛋白尿およびeGFRに対するアリスキレン追加の効果の1例(80歳, 男性)

ARBおよび輸出細動脈を拡張するCa拮抗薬を投与しても蛋白尿がネフローゼレベルでありeGFRが急速に悪化している患者に対し、アリスキレン150mg/日を投与したところ、蛋白尿は30~40%減少し、eGFRが増加した。(熊谷作成)

例), および胸水を伴うステージ5(4例)の糖尿病性腎症というかなり進行した症例において、アリスキレンの効果を調べる観察研究を行った。現在、ARBを服用しているステージ4,5の患者で外来診療ごとに血清CrやeGFRの悪化が認められARBを中止する例が多いためである。

図3にステージ4の患者の1例を示す。ARBおよび輸出細動脈を拡張するCa拮抗薬を投与しても蛋白尿が4g/gCrとネフローゼレベルで多くeGFRが急速に悪化したため、アリスキレン150mg/日を追加した。その結果、6カ月間で蛋白尿は30~40%減少し、eGFRが16mL/分/1.73m²から23mL/分/1.73m²へ増加した。

ステージ4の糖尿病性腎症患者6例の結果をまとめると、アリスキレン追加は蛋白尿を平均6.3g/gCrから3.4g/gCrへと有意に46%減少させ、かつeGFRを20mL/分/1.73m²から23mL/分/1.73m²へ増加させることができた。

ステージ5の患者4例ではeGFRは12から8mL/分/1.73m²となったが、アリスキレン追加前の急速なeGFR低下を緩徐にすることができた。また、蛋白尿も8.1g/gCrから5.0g/gCrへ38%減らした。

さらに、副作用ゆえにステロイドを投与できない巣状糸球体硬化症(FSGS, 腎生検で確認)で3.5g/日以上蛋白尿を呈する患者4例においても、同様の観察研究を行った。

アリスキレン投与は、蛋白尿を平均6.4g/gCrから2.4g/gCrへと63%減少させ、かつeGFRを73mL/分/1.73m²から78mL/分/1.73m²へと増加させることができた。

2. アリスキレンによる蛋白尿減少の機序

最近の論文からアリスキレンの蛋白尿減少効果は次のようにまとめられる。

1) 糖尿病ラットの腎臓では(プロ)レニン受容体が糸球体、尿管上皮細胞、細動脈壁に高度に発現している。プロレニンの血漿濃度も糖尿病性腎症患者で高い。

アリスキレンは、(プロ)レニン受容体発現を著明に抑制するうえに、受容体に結合してからのプロレニンの作用も遮断できる。しかし、プロレニンやレニンの受容体に結合することは抑制しない。アリスキレンは、腎臓の細胞の膜表面のAT₁受容体発現も抑制する²⁰⁾。Ang II産生とは無関係に、ERKなど細胞内シグナル伝達を止める。

2) アリスキレンは、ARBと同様にポドサイトのAng II濃度を低下させる。これによりポドサイトのアポトーシスを防ぎ、ネフリンを増加させる^{21,22)}。

3) 糖尿病マウスの腎臓間質のマクロファージ、TGF-βを抑制してIV型コラーゲンの産生を抑える²³⁾。

4) GFRは、下記のように濾過係数K_f、糸球体血管の内圧(静水圧)ΔP_{GC}と血管内の浸透圧Δpで決まる。

$$\text{GFR} = K_f \times (\Delta P_{\text{GC}} - \Delta p)$$

ARB は輸出細動脈を拡張させ ΔP_{GC} を低下させることにより蛋白尿を減らすので、GFR も低下してしまうことがある。しかし、アリスキレンは GFR をさほど低下させない、またはわれわれの観察研究のように増加させる。

通常は糸球体毛細血管の前半部分が濾過に関与し、後半部分はあまり関与しない。しかし、アリスキレンは腎血流量を ARB よりも著明に増加させることにより「濾過圧平衡」の平衡点を右へ移動させて、糸球体血管の後半部分でも有効に濾過が起こるように変化させる。これによって有効濾過面積が大きくなる。それゆえにアリスキレンは、血圧を低下させ蛋白尿を減らすにもかかわらず GFR を低下させないと推測される。

2012 年 1 月になり、海外で行われている 2 型糖尿病性腎症患者を対象とする ALTITUDE 試験において、アリスキレンと ARB (ACE 阻害薬) の併用群は、プラセボと ARB (ACE 阻害薬) の併用群と比較して、非致死性脳卒中、末期腎不全、低血圧、高カリウム血症が多いことが判明した。これを受けてノバルティスファーマ社は、糖尿病性腎症および糖尿病に伴う高血圧患者に対して、アリスキレンと ARB (ACE 阻害薬) の併用投与をしないよう、併用投与されている場合はどちらかを中止するよう、医師に対して要請を出した。それゆえ、現在のところアリスキレンと ARB (ACE 阻害薬) の併用は中止すべきである。

降圧目標と ARB の腎保護効果

1. CKD では血圧をどこまで下げるべきか

「Annals of Internal Medicine」に掲載された系統的レビューは、MDRD, AASK, REIN 試験という糖尿病以外が原因の CKD を対象とする 3 つの前向き臨床試験に参加した 2,272 例のデータを解析した。CKD 患者における腎イベント (GFR が半分以下への低下、透析導入、患者の死亡) の発症について、130/80 mmHg 未満が 140/90 mmHg 未満より優れているとは言い難いことを示した²⁴⁾。ただし、蛋白尿が中等度 (300~1,000 mg/日) の患者においては、130/80 mmHg 未満の血圧が腎イベントに関して利点があることが示された。糖尿病患者を対象にした ACCORD 試験では、収縮期血圧 120 mmHg 未満を目標に降圧薬を使用した群は、140 mmHg 未満を目標に降圧した群と比較して、GFR がより大きく低下した²⁵⁾。

逆に Agarwal は²⁶⁾、218 例の CKD 患者に起こる腎イベントと心血管イベントを 7 年間追跡した。収縮期血圧 130

mmHg 未満のグループと比較して、130~149 mmHg のグループは末期腎不全に至るハザード比が 3.9 と著明に高いこと、腎機能障害の進展を抑えるためには 110~129 mmHg の範囲の収縮期血圧が良いことを報告した。また、収縮期血圧を横軸にとると、心血管イベント発症のハザード比は 130 mmHg を最小として J カーブを示すことが明らかになった。110/70 mmHg 未満の低血圧は、原因か結果かわからないが高齢の CKD 患者にとって高い死亡率と関連することもわかった。

2. オルメサルタンの新しい大規模試験

ROADMAP 試験は、アルブミン尿のない 2 型糖尿病患者 4,447 例をランダムにプラセボ群とオルメサルタン群に分け、3.2 年間前向きに追跡した二重盲検試験である²⁷⁾。その結果、微量アルブミン尿の発現時期がオルメサルタン群で 23% 有意に遅かったが、血清 Cr について 2 群間で差はなかった。オルメサルタン群は心血管イベントが多かったが、その実数はオルメサルタン群対プラセボ群で 15 例対 3 例であった。これらは他の大規模臨床試験と比較して両群ともに非常に少なく、オルメサルタン群の血圧が非常に低かったためである可能性があり、あまり問題には思われない。

Imai らの施行した ORIENT 試験は、すでに ACE 阻害薬を内服している顕性腎症 (血清 Cr 1.7 mg/dL, アルブミン尿 300 mg/gCr 以上) の 2 型糖尿病患者の日本人および香港の中国人合計 577 例を、オルメサルタンまたはプラセボを追加する 2 群に分けて 3.2 年間追跡した²⁸⁾。主要エンドポイントである腎イベント (血清 Cr の 2 倍化、透析導入、死亡) の発症は、オルメサルタン群とプラセボ群との間で有意差はなかった。ORIENT 試験の開始時のアルブミン尿は RENAAL 試験よりも多かったことから、ORIENT 試験の対象患者は RENAAL 試験より腎症が進行している患者集団であり、腎イベントの抑制効果が得られ難かったと思われる。

一方、ONTARGET 試験²⁹⁾では、テルミサルタン単独投与は高血圧患者の腎機能を悪化させた。またテルミサルタン + ACE 阻害薬の併用も腎機能を明らかに悪化させ、透析導入症例数も多かった。しかしこの ORIENT 試験²⁸⁾では、ACE 阻害薬に追加したオルメサルタン群はプラセボ群と比較して有害事象を増やすことなく、急性腎傷害による服薬中止例数にも差はなく、試験開始 6 カ月以内に透析導入に至った症例もなかった。

二次エンドポイントである複合心血管イベントについて、オルメサルタン群はプラセボ群に対し、発症リスクを

抑制した。心血管疾患による死亡率はオルメサルタン群のほうが高かったが、その理由として、オルメサルタンが直接の原因であるとは考え難く、オルメサルタン群に組み入れられた患者の心血管疾患既往率が高かったことによるものと推察する。蛋白尿はオルメサルタン群で 50 % 減少したが、プラセボ群では 60 % 増加した。

3. バルサルタンの腎保護効果

小室のグループ³⁰⁾は、本態性高血圧患者 1,021 例をランダムに 2 群に分け、前向きにバルサルタンまたはアムロジピンを投与して 3.4 年間前向きに追跡した。血圧は同等に低下し、主要エンドポイントである「すべての原因の死亡、突然死、脳卒中による死亡、心臓疾患による死亡、血管イベント、腎イベント」の発症は 2 群で全く差がなかった。

一方、アルブミン尿はバルサルタン群で 61 % 減少したが、アムロジピン群で 35 % 増加した。心重量係数および心臓交感神経活動はバルサルタン群で有意に大きく低下した。交感神経活動を表わす血漿ノルエピネフリン濃度も、バルサルタン群において 3.4 年間で 40 % 減少したのに対し、アムロジピン群では減少しなかった。

4. エホニジピンの腎機能改善効果

JATOS は高齢高血圧患者に対して、T 型と L 型の両方の Ca チャネルを遮断するエホニジピンを用いて、収縮期血圧 140 mmHg 未満を目指す厳格降圧群と 140~160 mmHg を目指す通常降圧群の 2 群に分けて追跡した前向き試験であり、Hayashi ら³¹⁾はこれをサブ解析した。2 年間の追跡中に、エホニジピンを用いた両方の降圧群において eGFR が 59 から 62 mL/分/1.73 m²へと有意に改善した。糖尿病のある患者もない患者も同等にエホニジピンによる降圧で eGFR が改善した。

試験前から蛋白尿があった患者(とりわけ eGFR < 60 mL/分/1.73 m²だった患者)は心血管イベントの発症と正の相関を示した。また、追跡期間中に eGFR が低下していった患者(これは蛋白尿がある患者と重複するのだが)も、心血管イベントの発症と正相関を示した。この解析から、高齢者であっても蛋白尿と腎機能低下は将来の心血管イベントのリスクとなることが明確に示された。

5. ARB+Ca 拮抗薬か ARB+利尿薬か

Kato ら³²⁾は、65~85 歳の高齢高血圧患者 65 例を ARB+Ca 拮抗薬群と ARB+利尿薬群にランダムに 2 群に分け、6 カ月間前向きに追跡した。収縮期血圧の低下は 32 mmHg 対 23 mmHg と ARB+Ca 拮抗薬群のほうが著明に大きかった。腎機能に関して、ARB+Ca 拮抗薬群では血清 Cr も eGFR も変化しなかったが、ARB+利尿薬群では血清

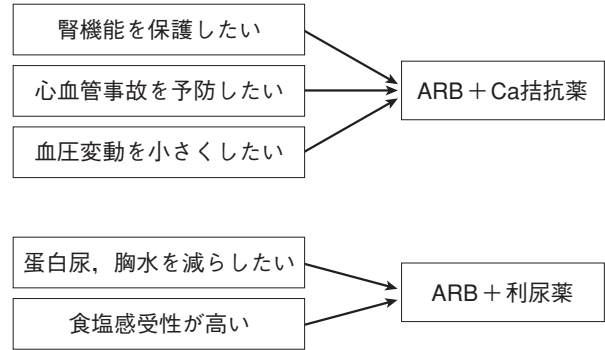


図 4 慢性腎臓病における患者の状態に即した併用法の提案 (熊谷作成)

Cr が 0.06 mg/dL 増加、eGFR が 4.5 mL/分/1.73 m²低下と有意に悪化した。

一方、アルブミン尿は ARB+Ca 拮抗薬群で 83 mg/gCr から 43 mg/gCr へと減少傾向だが有意でなかったのに対し、ARB+利尿薬群では 41 mg/gCr から 16 mg/gCr へと有意に減少した。以上の結果は、糖尿病患者を対象とした 2008 年の GUARD 試験³³⁾と同様である。

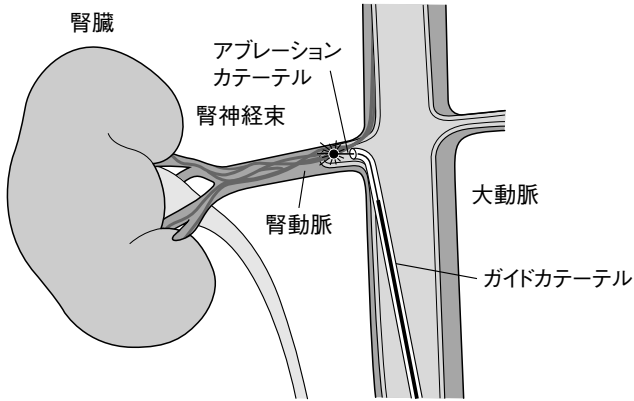
Ishimitsu ら³⁴⁾は、オルメサルタンを内服している 30~79 歳の中等症本態性高血圧患者 29 例を 2 群に分けて、Ca 拮抗薬のアゼルニジピンまたはサイアザイド系利尿薬トリクロルメチアジドを追加し、前向きに血圧、心拍数、蛋白尿、eGFR などを 8 カ月追跡した。血圧には両群の間に差はなかったが、心拍数はアゼルニジピン追加群で有意に減少した。両群ともにアルブミン尿は減少し、eGFR は保持された。2 群間に差がない点で GUARD 試験³³⁾とは異なっていた。酸化 LDL など酸化ストレスのマーカーはアゼルニジピン追加群のほうが利尿薬追加群よりも低かった。

ここまで述べた結果を図 4 のようにまとめてみた。医師は、一人ひとりの患者について、腎機能保護を図るべきか、目の前の胸水を減らすことを優先すべきかをよく判断して、ARB+Ca 拮抗薬がよいか ARB+利尿薬を選ぶかを選択すべきである。将来、このなかに ARB+アリスキレンという選択肢が加わるかもしれない。

腎神経アブレーションによる降圧効果

1. アブレーションの方法と結果

オーストラリアの Esler のグループは、平均 4.7 種類の降圧薬を内服しても平均血圧が 177/110 mm Hg と高い治療抵抗性高血圧患者 45 例に対して、図 5 のような経皮



1回：焼灼2分以内
generator：5～8W 5mmずつ引き抜く
施行：6回以内、合計 38分間

図 5 腎神経アブレーションの模式図

両側腎動脈内にカテーテルを挿入し、5～8Wで焼灼する。血管内皮細胞は傷害されず、外膜に侵入する腎神経束は有効に焼灼される。(文献 35～39 を基に熊谷作成)

的・経腎動脈的にアクセスする電気的アブレーションによって腎神経を焼灼する治療を行い、血圧を9カ月で24/11 mmHgと著明に低下させることに成功した^{35～38})。別の患者群153例においては1回のアブレーションで、血圧が平均176/98 mmHgから32/14 mmHg低下という効果が2年間持続した³⁹)。5～8Wの比較的弱いパワーで焼灼し、実質的な治療時間は平均38分と短い、治療中は腹部の痛みが続くという。内服する降圧薬を減らすことができ血圧が低下するならば、きわめて有用な新しい治療法である。

そのうちの59歳の患者は、7種類の降圧薬を用いても血圧が161/107 mmHgであったが、腎神経アブレーションにより1カ月後に141/90 mmHg、12カ月後には5種類の降圧薬にて127/81 mmHgへ低下した³⁶)。遠心性腎交感神経活動を表わす腎でのNEスピルオーバー(NEの実質的な放出量)は当然著明に減少した。

予想に反して、直接傷害されていない全身のNEスピルオーバーも約50%に減少した。電極を刺して直接測定した下腿の筋交感神経活動も低下した。これらの結果は、アブレーションで腎神経だけを傷害したはずなのに、全身への遠心性交感神経活動も低下したことを表わしている。

2. 腎神経のみをアブレーションしたのに、なぜ全身の遠心性交感神経活動が低下したのか

アブレーションにより遠心性の腎交感神経のみが傷害されたとすると、全身のNEスピルオーバーや下腿の筋交感神経活動の低下、すなわち、全身の遠心性交感神経活動も低下した理由が説明できない。これについては次の3つのように考えると理解できる(図6)。

1) 単純に腎臓への遠心性交感神経が遮断されたため、腎血管の収縮が緩和され、腎臓近位尿細管でのNa再吸収が減少してNa利尿が増えることにより、全身血圧が低下した。

2) アブレーションにより腎遠心性交感神経を傷害したためにレニン分泌、Ang II産生が低下し、われわれが示してきたように、Ang IIによる延髄の交感神経中枢(RVLM)ニューロンに対する刺激作用が低下して、全身への遠心性

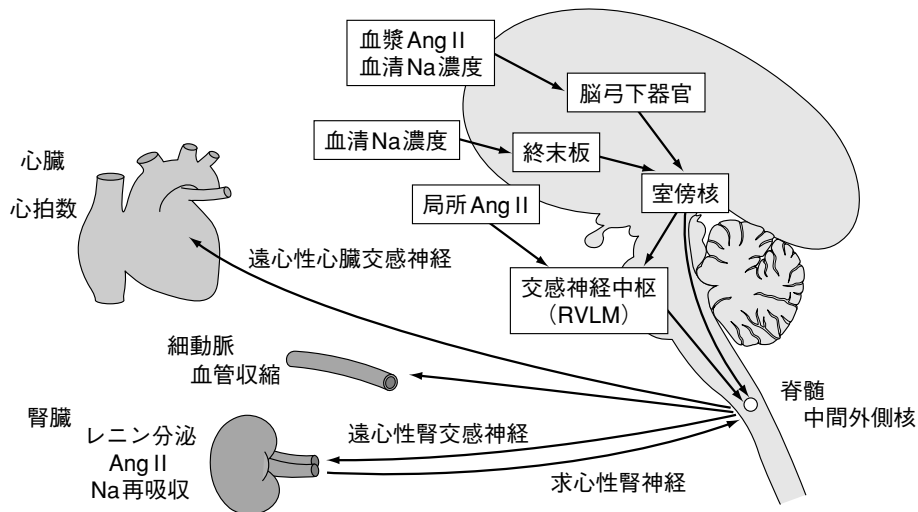


図 6 腎神経アブレーションにより1～2年間の降圧が得られたメカニズム
アブレーションにより遠心性腎交感神経だけでなく、求心性腎神経も傷害されて全身への交感神経活動が低下して、血圧が低下したと考えられる。(熊谷作成)

交感神経活動が低下した。また、Ang IIによる脳弓下器官→室傍核の電気活動亢進を介する遠心性交感神経活動が低下したことも考えられる。

3) アブレーションによって中枢神経に向かう求心性腎神経(図6)も傷害され、視床下部や脳幹を介する全身への遠心性交感神経活動も低下した^{40,41)}。

このアブレーション治療の効果から言えることは、遠心性の腎交感神経を傷害したから全身の血圧が下がったわけではないということである。求心性腎神経の亢進が中枢神経系を刺激するので、アブレーションによりむしろ求心性腎神経を傷害することにより、「室傍核などの中枢神経系→交感神経中枢 RVLM→脊髄→遠心性交感神経活動の亢進という伝達路が抑制されたこと」が血圧低下の機序であると言える。

本治療法は renal denervation と呼ばれることがあるが、Esler 本人に確認したところ renal nerve ablation(腎神経アブレーション)という名称がふさわしいということであった。また、求心性腎神経は交感神経でないことも認識していただきたい。

3. 今後の展望

腎神経アブレーションは、高血圧のほか、うつ血性心不全、糖尿病性腎症、インスリン抵抗性、睡眠時無呼吸などに対する治療としても用いることが可能になるかもしれない。

現在、名古屋市立大学の木村玄次郎教授が中心となり、日本不整脈学会、インターベンション治療学会、高血圧学会の合同委員会が発足し、わが国でもこの治療法が安全に行われるよう、また、どのような因子を持った患者に降圧がもたらされるかという予測因子の決定などを議論している。例えば、全身の交感神経活動の指標として、アイソトープを用いるのでわが国では施行が難しいNEスピルオーバー検査の代わりに、心拍変動のスペクトル解析で得られる「低周波数成分/高周波数成分の比」を用いることがよいと思われる。

謝 辞

親切にご指導くださいました横浜市立大学大学院医学研究科・病態制御内科学(循環器・腎臓内科学)田村功一准教授に心から御礼申し上げます。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE,

Dahlöf B, Sever p, Poulter NR. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010 ; 375 : 895-905.

2. Webb AJS, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke : a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010 ; 375 : 906-915.

3. Ushigome E, Fukui M, Hamaguchi M, Senmaru T, Sakabe K, Tanaka M, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N. The coefficient variation of home blood pressure is a novel factor associated with macroalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Hypertens Res* 2011 ; 34 : 1271-1275.

4. Manios E, Tsalis G, Tsigoulis G, Barlas G, Koroboki E, Michas F, Alexaki E, Vemmos K, Zakopoulos N. Time rate of blood pressure variation is associated with impaired renal function in hypertensive patients. *J Hypertens* 2009 ; 27 : 2244-2248.

5. Kawai T, Ohishi M, Kamide K, Onishi M, Takeya Y, Tataru Y, Oguro R, Yamamoto K, Sugimoto K, Rakugi H. The impact of visit-to-visit variability in blood pressure on renal function. *Hypertens Res* 2011 ; advance online publication, 20 October 2011.

6. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet* 2010 ; 375 : 938-948.

7. 本間康一郎, 林 晃一, 猿田亨男, 糸球体高血圧(過剰濾過). 浦 信行, 柏原直樹, 熊谷裕生, 竹内和久(編). 腎臓ナビゲーター. 東京: メディカルレビュー社, 2004 : 52-53.

8. Kanaoka T, Tamura K, Moriya T, Tanaka T, Konno Y, Kondoh S, Toyoda M, Umezono T, Fujikawa AT, Ohsawa M, Dejima T, Maeda A, Wakui H, Haku S, Yanagi M, Mitsushashi H, Ozawa M, Okano Y, Ogawa N, Yamakawa, T, Mizushima S, Suzuki D, Umemura S. Effects of multiple factorial intervention on ambulatory BP profile and renal function in hypertensive type 2 diabetic patients with over nephropathy—A pilot study. *Clin Exp Hypertens* 2011 ; 33 : 255-263.

9. Mitsushashi H, Tamura K, Yamauchi J, Ozawa M, Yanagi M, Dejima T, Wakui H, Masuda SI, Azuma K, Kanaoka T, Ohsawa M, Maeda A, Tsurumi-Ikeya Y, Okano Y, Ishigami T, Toya Y, Tokita Y, Ohnishi T, Umemura S. Effect of losartan on ambulatory short-term blood pressure variability and cardiovascular remodeling in hypertensive patients on hemodialysis. *Atherosclerosis* 2009 ; 207 : 186-190.

10. Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, Blacker J. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability. *Hypertension* 2011 ; 58 : 155-160.

11. Dolan E, O'Brien E. Editorial. Blood pressure variability. Clarity for clinical practice. *Hypertension* 2010 ; 56 : 179-181.

12. 木村玄次郎, 熊谷裕生, 横山 仁, 阿部 功, 石光俊彦, 伊藤貞嘉. CKD(慢性腎臓病)診療ガイド高血圧編. 日本腎臓学会・日本高血圧学会(編). 東京: 東京医学社, 2008.

13. Tamura K, Kanaoka T, Ohsawa M, Haku S, Azushima K,

- Maeda A, Dejima T, Wakui H, Ozawa M, Shigenaga A-i, Toya Y, Umemura S. Emerging concept of anti-hypertensive therapy based on ambulatory blood pressure profile in chronic kidney disease. *Am J Cardiovasc Dis* 2011 ; 1 : 236-243.
14. Kario K. Proposal of RAS-diuretic vs. RAS-calcium antagonist strategies in high-risk hypertension : insight from the 24-hour ambulatory blood pressure profile and central pressure. *J Am Soc Hypertens* 2010 ; 4 : 215-218.
15. Parving H-H, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Rossing P, Hollenberg NK, AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2433-2446.
16. Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Rossing P, Hollenberg NK, Parving H-H, for the AVOID Study Investigators. Impact of baseline renal function on the efficacy and safety of aliskiren added to losartan in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Diabetes Care* 2010 ; 33 : 2304-2309.
17. Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Rossing P, Hollenberg NK, Parving HH. Aliskiren in combination with losartan reduced albuminuria independent of baseline blood pressure in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1025-1031.
18. Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Rossing P, Hollenberg NK, Parving HH. Impact of aliskiren treatment on urinary aldosterone levels in patients with type 2 diabetes and nephropathy : an AVOID substudy. *J Renin-Ang-Ald Sys* 2011 published online.
19. Ogawa S, Nakao K, Okamura M, Senda M, Mori T, Ito S. Aliskiren reduces albuminuria and oxidative stress, and elevates glomerular filtration rates in Japanese patients with advanced diabetic nephropathy. Correspondence. *Hypertens Res* 2011 ; 34 : 400-401.
20. Feldman DL, Jin L, Xuan H, Contrepas A, Zhou Y, Webb RL, Mueller DN, Feldt S, Cumin F, Maniara W, Persohn E, Schuetz H, Danser JAH, Nguyen G. Effects of aliskiren on blood pressure, albuminuria, and (pro) renin receptor expression in diabetic TG (mRen-2) 27 rats. *Hypertension* 2008 ; 52 : 130-136.
21. Whaley-Connell A, Nistala R, Habibi J, Hayden MR, Schneider RI, Johnson MS, Tilmon R, Rehmer N, Ferrario CM, Sowers JR. Comparative effect of direct renin inhibition and AT1R blockade on glomerular filtration barrier injury in the transgenic Ren2 rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010 ; 298 : F655-F661.
22. Sakoda M, Ichihara A, Kurauchi-Mito A, Narita T, Kinouchi K, Murohashi-Bokuda K, Saleem MA, Nishiyama A, Suzuki F, Itoh H. Aliskiren inhibits intracellular angiotensin II levels without affecting (pro) renin receptor signals in human podocytes. *Am J Hypertens* 2010 ; 23 : 575-580.
23. Dong YF, Liu L, Lai ZF, Yamamoto E, Kataoka K, Nakamura T, Fukuda M, Tokutomi Y, Nako H, Ogawa H, Kim-Mitsuyama S. Aliskiren enhances protective effects of valsartan against type 2 diabetic nephropathy in mice. *J Hypertens* 2010 ; 28 : 1554-1565.
24. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic Review : Blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 2011 ; 154 : 541-548.
25. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Golf C Jr, Grim RH Jr, Cutler JA, ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1575-1585.
26. Agarwal R. Blood pressure components and the risk for end-stage renal disease and death in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 830-837.
27. Haller H, Ito S, Izzo JL, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, Mimran A, RabelinkTJ, Ritz E, Ruilope LM, Rump LC, Viberti G, for the ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 907-917.
28. Imai E, Chan JC, Ito S, Yamasaki T, Kobayashi F, Haneda M, Makino H, for the ORIENT study investigators. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy : a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia* 2011 ; 54 : 2978-2986.
29. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaithiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsärinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S ; ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study) : a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008 ; 372(9638) : 547-553.
30. Narumi H, Takano H, Shindo S, Fujita M, Mizuma H, Kuwabara Y, Komuro I, on behalf of the VART Investigators. Effect of valsartan and amlodipine on cardiorenal protection in Japanese hypertensive patients : the Valsartan Amlodipine Randomized Trial. *Hypertens Res* 2011 ; 34 : 62-69.
31. Hayashi K, Saruta T, Goto Y, Ishii M, JATOS Study Group. Impact of renal function on cardiovascular events in elderly hypertensive patients treated with efonidipine. *Hypertens Res* 2010 ; 33 : 1211-1220.
32. Kato J, Yokota N, Tamaki N, Kariya S, Kita T, Ayabe T, Eto T, Kitamura K. Comparison of combination therapies, including the angiotensin receptor blocker olmesartan and either a calcium channel blocker or a thiazide diuretic, in elderly patients with hypertension. *Hypertens Res* 2011 ; 34 : 331-335.
33. Bakris GL, Toto R, McCullough PA, Rocha R, Purkayastha D, Davis P. Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria : results of the GUARD study. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 1303-1309.
34. Ishimitsu T, Numabe A, Masuda T, Akabane T, Okamura A, Minami J, Matsuoka H. Angiotensin- II receptor antagonist

- combined with calcium channel blocker or diuretic for essential hypertension. *Hypertens Res* 2009 ; 32 : 962-968.
35. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M. Catheter-basal renal sympathetic denervation for resistant hypertension : a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009 ; 373 : 1275-1281.
 36. Schlaich MP, Krum H, Sobotka PA, Lambert E, Esler M. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 932-934.
 37. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Whitbourn R, Walton A, Esler M. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension. *Hypertension* 2009 ; 54 : 1195-1201.
 38. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension : a randomized controlled trial. *Lancet* 2010 ; 376 : 1903-1909.
 39. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension. Durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011 ; 57 : 911-917.
 40. 熊谷裕生, 大島直紀, 佐方克史. 腎神経アブレーションによる降圧で示唆される交感神経系の重要性. *医学のあゆみ* 2010 ; 233 : 211-216.
 41. Kumagai H, Oshima N, Matsuura T, Iigaya K, Imai M, Onimaru H, Sakata K, Onami T, Takimoto C, Kamayachi T, Osaka M, Itoh H, Saruta T. Importance of rostral ventrolateral medulla neurons in determining efferent sympathetic nerve activity and blood pressure. *Hypertens Res* 2011 ; [Epub ahead of print]