

13-1 血圧管理：成人

- CKDにおける降圧の意義は、CKD進行の抑制、およびCVD発症や死亡のリスクの軽減にある。
- 降圧目標は診察室血圧 130/80 mmHg 以下とする。
- 血圧管理は、家庭血圧や24時間自由行動下血圧（ABPM）の測定により血圧日内変動も考慮して行う。
- 特に65歳以上の高齢者CKDでは、病態に応じて過剰降圧を回避し、血圧日内変動も考慮したテーラーメードの降圧療法を行う。
- 降圧療法では、まず生活習慣の改善、特に減塩（3 g/日以上6 g/日未満）が重要である。
- 糖尿病合併CKD患者、および軽度以上の蛋白尿（尿蛋白量 0.15 g/gCr 以上）を呈する糖尿病非合併CKD患者では、降圧薬はRAS阻害薬（ARB、ACE阻害薬）を第一選択薬とする。
- 正常蛋白尿（尿蛋白量 0.15 g/gCr 未満）の糖尿病非合併CKD患者では、降圧薬の種類を問わないので、患者の病態に合わせて降圧薬を選択する。
- RAS阻害薬、利尿薬の投与開始後はeGFR、血清Kをモニタリングする。その際eGFRについては、投与開始3カ月後までの時点で前値の30%未満の低下は、薬理効果としてそのまま投与を継続してよい。
- 一方、eGFRの30%以上の低下がみられる場合、血清Kが5.5 mEq/L以上に上昇する場合には該当の降圧薬を減量あるいは中止して腎臓・高血圧専門医にコンサルトする。また、特に高齢者では原則として収縮期血圧110 mmHg未満への過剰降圧がみられる場合には、該当の降圧薬を減量あるいは中止して経過を観察する。
- 降圧薬を服用中の患者で、食事摂取ができない、嘔吐している、下痢をしている、あるいは発熱など脱水になる危険があるときには、急性腎障害（AKI）予防の観点から、これらの降圧薬を中止して速やかに受診するように患者に指導する。

1. CKDにおける降圧の意義

- 高血圧はCKDの原因となり、既存のCKDを悪化させる。逆に、CKDは高血圧の原因となり、既存の高血圧を悪化させる。このように高血圧とCKDは悪循環を形成する。
- CKDにおける降圧の第1の意義は、CKDの進行を抑制し、ESKD（末期腎不全）への進展を防止あるいは遅延させることである。
- CKDにおける降圧の第2の意義は、心腎連関によるCVD（心血管疾患）の発症・進展を抑制することである。
- 高血圧はCVDの強力な危険因子であるため、

降圧療法は直接CVDの発症・進展抑制に寄与する。

2. CKDにおける降圧目標

- メタ解析では診察室血圧にて130/80 mmHg程度までは到達した血圧値が低いほどGFRの低下速度が遅くなることが示されている（図30）。
- 日本人の高リスク高血圧患者を対象とした介入研究のサブ解析では、CKD患者（尿蛋白定性1+以上、あるいは血清クレアチニン>1.3 mg/dL）においては試験期間中のすべての収縮期血圧帯でCKD合併高血圧患者のほうがCKD

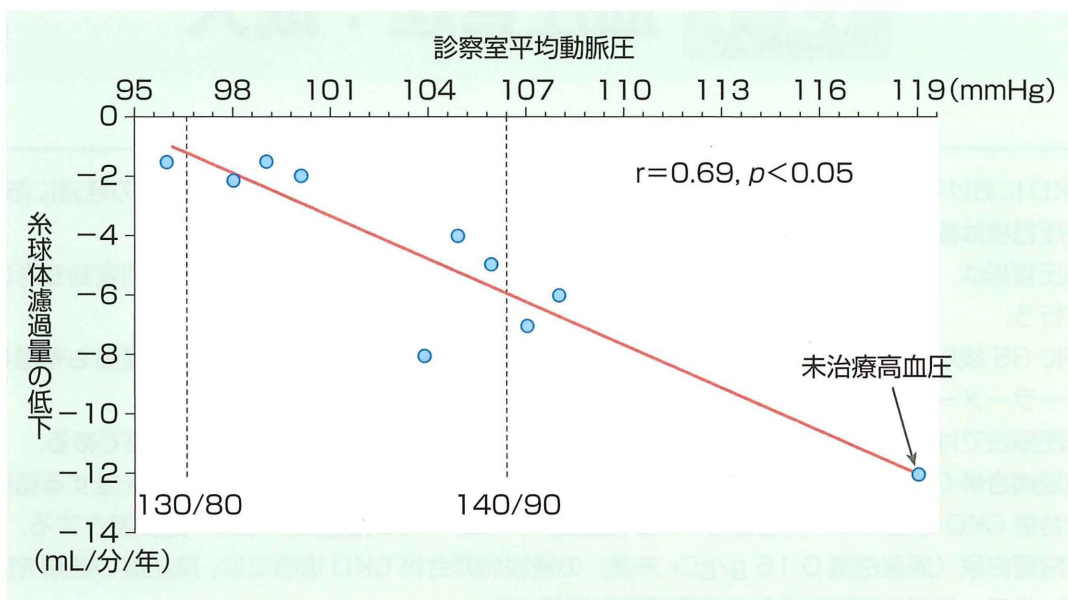


図 30 GFR の低下速度と到達した診察室血圧値の関係 (メタ解析)

高血圧患者を対象とした臨床試験, ならびに未治療高血圧患者における平均動脈圧と GFR 変化量との関係における相関性を示している.

(Bakris GL, et al. Am J Kidney Dis 2000 ; 36 : 646-661. より引用, 改変)

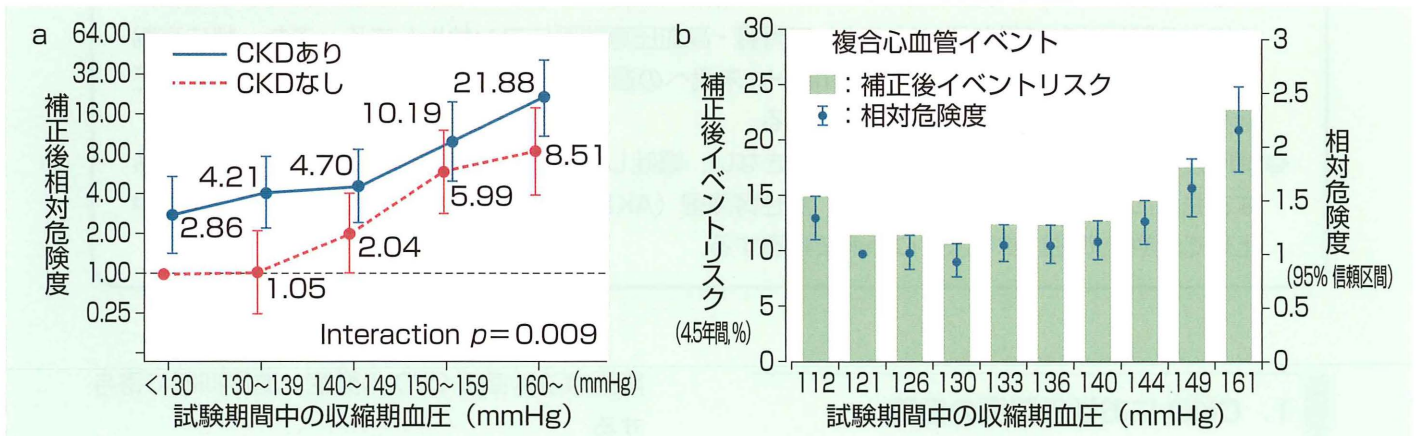


図 31 診察室血圧のコントロール別の CVD 発症リスク

(a) Ogiwara T, et al. Hypertens Res 2009 ; 32 : 248-254. (b) Sleight P, et al. J Hypertens 2009 ; 27 : 1360-1369. より引用, 改変

非合併高血圧患者よりも CVD 発症のリスクが高く (図 31a), 海外の CVD 高リスク患者を対象とした介入研究のサブ解析では降圧後の収縮期血圧 130 mmHg 近辺が CVD 発症のリスクが最も低かった (図 31b).

- アフリカ系米国人の腎硬化症患者を対象とした介入研究においては, 蛋白尿合併症例 (尿蛋白/クレアチニン比 >0.22 g/gCr, 尿蛋白量 $>$

0.30 g/日に相当) では厳格降圧群 [目標平均動脈圧 92 mmHg 未満 (125/75 mmHg 未満に相当)] のほうが緩徐降圧群 [目標平均動脈圧 107 mmHg 未満 (140/90 mmHg 未満に相当)] よりも CKD の進行抑制が認められた. しかし, 蛋白尿非合併例では厳格降圧群と緩徐降圧群は同等であった.

- この研究を含めて, 糖尿病非合併 CKD 患者を

対象とした3つの介入研究を合わせたメタ解析では、蛋白尿の影響も含めたCKDの進行抑制について、厳格降圧群(目標血圧125～130/75～80 mmHg未満)の緩徐降圧群(目標血圧140/90 mmHg未満)に対する優位性は認められなかった。

- よってCKDにおいて診察室血圧は、糖尿病合併CKD患者および糖尿病非合併CKD患者の両者において、130/80 mmHg以下を降圧目標とする。
- ただし、高齢者CKDにおける降圧療法のエビデンスは十分でなく、高齢者CKDにおける最終的な降圧目標も130/80 mmHg以下とするが、特に高齢者においては後述のようにCKDにおける動脈硬化性腎動脈狭窄症合併が高率であることが報告されており、暫定目標血圧、降圧速度の面から細心の注意が必要である。
- 過度の降圧は腎機能を悪化させる可能性があり、特に65歳以上の高齢者では診察室血圧にて収縮期血圧110 mmHg未満への降圧は避ける。
- ただし、高度蛋白尿(尿蛋白量0.50 g/gCr以上)を呈することが多い腎炎の若年・中年の患者では、尿蛋白量を指標として、RAS阻害薬を第一選択薬とした降圧治療を行う。そして、正常蛋白尿～軽度蛋白尿(尿蛋白量0.50 g/gCr未満)を目標として、注意深くRAS阻害薬を増量していく際には、必ずしも収縮期血圧110 mmHg未満を避ける必要はない。

3. 降圧の速度

- CKDにとって厳格な降圧は必要ではあるが、2～3カ月かけて経過を観察しながら、降圧目標値を達成するよう緩徐な降圧治療を計画しなければならない。
- 脳梗塞や狭心症・心筋梗塞などのCVDをすでに合併している患者では、過度の降圧によりCVDを増悪させ、かえって死亡率が高まることも懸念される。

- 特に高齢者では急激な降圧は腎機能を悪化させる危険がある。高齢者ではCKD患者の5～22%が動脈硬化性腎動脈狭窄症を合併すると報告されている。
- また、高齢者では動脈硬化性腎動脈狭窄症の可能性もあるために、RAS阻害薬の初期量は少量から開始し、4週間～3カ月の間隔で時間をかけて増量する。そして高齢者のCKD患者では蛋白尿の程度にかかわらず140/90 mmHgを暫定目標血圧として、腎機能の悪化や臓器の虚血症状がみられないことを確認後に最終降圧目標を130/80 mmHg以下として慎重に降圧する。

4. 血圧日内変動評価の重要性

- 夜間高血圧や早朝高血圧などの血圧日内変動の異常は、CKDを悪化させる危険因子である。その診断には、家庭血圧あるいは24時間自由行動下血圧(ABPM)の測定が重要である。また、逆に、CKDは血圧日内変動の異常の原因となる。このように高血圧における血圧日内変動の異常とCKDは悪循環を形成する。特にCKD患者に多くみられる夜間高血圧はCKD進行のみならずCVDのリスクを増加させる。
- 患者には朝晩の2回の家庭血圧を測定して記録し、来院時に持参してもらう。朝の家庭血圧は起床後1時間以内、排尿後、座位1～2分の安静後、服薬前、朝食前とする。また、晩の家庭血圧は就床前、座位1～2分の安静後とする。測定回数はそれぞれ1～3回とする。そして診察室血圧と家庭血圧、さらには可能であればABPMを参考に、血圧日内変動を把握して、降圧薬の服用時間の調整を含めた、血圧の管理および治療の計画を立てる。
- 睡眠時無呼吸症候群(sleep apnea syndrome: SAS)の患者では夜間高血圧、早朝高血圧を呈する頻度が高いことが報告されており、SASのスクリーニングと治療もCKDにおける血圧日内変動改善のために重要である。

5. 生活習慣の改善と減塩

- 高血圧治療では、生活習慣の改善が必要である（表 24）。
- 減塩は特に重要である。1 日食塩摂取量を 3 g/日以上 6 g/日未満にするように指導する。減塩により RAS 阻害薬の降圧効果が増強される。
- 高齢者における過度な塩分制限は食欲を低下させ、脱水から腎機能を悪化させることがある。
- 食塩制限が困難なときには利尿薬を少量から併用してもよい。サイアザイド系利尿薬（CKD ステージ G1～G3）や長時間作用型ループ利尿薬（CKD ステージ G4～G5）を併用することで、食塩排泄を促進できる。しかし、腎機能低下、低 K 血症や高尿酸血症、糖・脂質代謝異常、脱水に対する注意が必要である。

6. RAS 阻害薬の腎保護効果

- RAS 阻害薬は他のクラスの降圧薬に比較して尿蛋白減少効果に優れており、RAS 阻害薬による腎保護効果は糸球体高血圧の程度が強いほど、つまり尿蛋白・アルブミン排泄量が多いほど期待できる。
- 日本人の高リスク高血圧患者を対象とした介入研究のサブ解析でも、CKD 患者のうちステージ G4 かつ尿蛋白定性 1+以上の患者群においてのみ、RAS 阻害薬投与群のほうが Ca 拮抗薬投与群よりも CVD 発症が少なかった。
- 尿蛋白量の評価にあたっては、アルブミン定量精密測定（尿中アルブミン/尿中クレアチニン比、mg/gCr）についての現行の保険適用は、糖尿病患者に対して、「糖尿病または早期糖尿病性腎症患者であって微量アルブミン尿を疑うもの（糖尿病性腎症第 1 期または第 2 期のものに限る）に対して行った場合に、3 カ月に 1 回に限り算定できる」とされている。したがって、糖尿病合併 CKD での糖尿病性腎症第 3 期 A（顕性腎症前期）以降および糖尿病非合併 CKD で

表 24 生活習慣の修正項目

1. 減塩	3 g/日以上 6 g/日未満
2. 食塩以外の栄養素	野菜・果物の積極的摂取* コレステロールや飽和脂肪酸の摂取を控える 魚（魚油）の積極的摂取
3. 減量	BMI〔体重（kg）÷身長（m） ² 〕が 25 未満
4. 運動	心血管疾患（CVD）のない高血圧患者が対象で、中等度の強度の有酸素運動を中心に定期的に（毎日 30 分以上を目標に）行う
5. 節酒	エタノールで男性 20～30 mL/日以下、女性 10～20 mL/日以下
6. 禁煙	

生活習慣の複合的な修正はより効果的である。

*重篤な腎障害を伴う患者では高 K 血症をきたすリスクがあるので、野菜・果物の積極的摂取は推奨しない。

糖分の多い果物の過剰な摂取は、特に肥満者や糖尿病などのカロリー制限が必要な患者では勧められない。

（日本高血圧学会編、生活習慣の修正、高血圧治療ガイドライン 2009：31-36. より引用、改変）

は、尿蛋白定量（尿蛋白/Cr 比、g/gCr）を行う。

- 2 型糖尿病では、介入研究において腎症前期（I 期）の正常アルブミン尿患者に対する RAS 阻害薬投与が早期腎症（微量アルブミン尿）への進展を抑制することも報告された（図 32）。したがって糖尿病合併 CKD では、アルブミン尿の有無にかかわらず RAS 阻害薬を第一選択薬とする。
- ただし、アルブミン尿・蛋白尿が認められない、高齢の CKD ステージ G3a 以降の糖尿病合併 CKD 患者では、RAS 阻害薬投与により腎機能障害が増悪することがあるので注意する。
- 2 型糖尿病では高血圧がなくとも、RAS 阻害薬を使用することで腎症進展抑制効果が得られる可能性があるが、一般に 130/80 mmHg 未満の

対象とした3つの介入研究を合わせたメタ解析では、蛋白尿の影響も含めたCKDの進行抑制について、厳格降圧群(目標血圧125～130/75～80 mmHg未満)の緩徐降圧群(目標血圧140/90 mmHg未満)に対する優位性は認められなかった。

- よってCKDにおいて診察室血圧は、糖尿病合併CKD患者および糖尿病非合併CKD患者の両者において、130/80 mmHg以下を降圧目標とする。
- ただし、高齢者CKDにおける降圧療法のエビデンスは十分でなく、高齢者CKDにおける最終的な降圧目標も130/80 mmHg以下とするが、特に高齢者においては後述のようにCKDにおける動脈硬化性腎動脈狭窄症合併が高率であることが報告されており、暫定目標血圧、降圧速度の面から細心の注意が必要である。
- 過度の降圧は腎機能を悪化させる可能性があり、特に65歳以上の高齢者では診察室血圧にて収縮期血圧110 mmHg未満への降圧は避ける。
- ただし、高度蛋白尿(尿蛋白量0.50 g/gCr以上)を呈することが多い腎炎の若年・中年の患者では、尿蛋白量を指標として、RAS阻害薬を第一選択薬とした降圧治療を行う。そして、正常蛋白尿～軽度蛋白尿(尿蛋白量0.50 g/gCr未満)を目標として、注意深くRAS阻害薬を増量していく際には、必ずしも収縮期血圧110 mmHg未満を避ける必要はない。

3. 降圧の速度

- CKDにとって厳格な降圧は必要ではあるが、2～3カ月かけて経過を観察しながら、降圧目標値を達成するよう緩徐な降圧治療を計画しなければならない。
- 脳梗塞や狭心症・心筋梗塞などのCVDをすでに合併している患者では、過度の降圧によりCVDを増悪させ、かえって死亡率が高まることも懸念される。

- 特に高齢者では急激な降圧は腎機能を悪化させる危険がある。高齢者ではCKD患者の5～22%が動脈硬化性腎動脈狭窄症を合併すると報告されている。
- また、高齢者では動脈硬化性腎動脈狭窄症の可能性もあるために、RAS阻害薬の初期量は少量から開始し、4週間～3カ月の間隔で時間をかけて増量する。そして高齢者のCKD患者では蛋白尿の程度にかかわらず140/90 mmHgを暫定目標血圧として、腎機能の悪化や臓器の虚血症状がみられないことを確認後に最終降圧目標を130/80 mmHg以下として慎重に降圧する。

4. 血圧日内変動評価の重要性

- 夜間高血圧や早朝高血圧などの血圧日内変動の異常は、CKDを悪化させる危険因子である。その診断には、家庭血圧あるいは24時間自由行動下血圧(ABPM)の測定が重要である。また、逆に、CKDは血圧日内変動の異常の原因となる。このように高血圧における血圧日内変動の異常とCKDは悪循環を形成する。特にCKD患者に多くみられる夜間高血圧はCKD進行のみならずCVDのリスクを増加させる。
- 患者には朝晩の2回の家庭血圧を測定して記録し、来院時に持参してもらう。朝の家庭血圧は起床後1時間以内、排尿後、座位1～2分の安静後、服薬前、朝食前とする。また、晩の家庭血圧は就床前、座位1～2分の安静後とする。測定回数はそれぞれ1～3回とする。そして診察室血圧と家庭血圧、さらには可能であればABPMを参考に、血圧日内変動を把握して、降圧薬の服用時間の調整を含めた、血圧の管理および治療の計画を立てる。
- 睡眠時無呼吸症候群(sleep apnea syndrome：SAS)の患者では夜間高血圧、早朝高血圧を呈する頻度が高いことが報告されており、SASのスクリーニングと治療もCKDにおける血圧日内変動改善のために重要である。

5. 生活習慣の改善と減塩

- 高血圧治療では、生活習慣の改善が必要である (表 24)。
- 減塩は特に重要である。1 日食塩摂取量を 3 g/日以上 6 g/日未満にするように指導する。減塩により RAS 阻害薬の降圧効果が増強される。
- 高齢者における過度な塩分制限は食欲を低下させ、脱水から腎機能を悪化させることがある。
- 食塩制限が困難なときには利尿薬を少量から併用してもよい。サイアザイド系利尿薬 (CKD ステージ G1~G3) や長時間作用型ループ利尿薬 (CKD ステージ G4~G5) を併用することで、食塩排泄を促進できる。しかし、腎機能低下、低 K 血症や高尿酸血症、糖・脂質代謝異常、脱水に対する注意が必要である。

6. RAS 阻害薬の腎保護効果

- RAS 阻害薬は他のクラスの降圧薬に比較して尿蛋白減少効果に優れており、RAS 阻害薬による腎保護効果は糸球体高血圧の程度が強いほど、つまり尿蛋白・アルブミン排泄量が多いほど期待できる。
- 日本人の高リスク高血圧患者を対象とした介入研究のサブ解析でも、CKD 患者のうちステージ G4 かつ尿蛋白定性 1+以上の患者群においてのみ、RAS 阻害薬投与群のほうが Ca 拮抗薬投与群よりも CVD 発症が少なかった。
- 尿蛋白量の評価にあたっては、アルブミン定量精密測定 (尿中アルブミン/尿中クレアチニン比, mg/gCr) についての現行の保険適用は、糖尿病患者に対して、「糖尿病または早期糖尿病性腎症患者であって微量アルブミン尿を疑うもの (糖尿病性腎症第 1 期または第 2 期のものに限る) に対して行った場合に、3 カ月に 1 回に限り算定できる」とされている。したがって、糖尿病合併 CKD での糖尿病性腎症第 3 期 A (顕性腎症前期) 以降および糖尿病非合併 CKD で

表 24 生活習慣の修正項目

1. 減塩	3 g/日以上 6 g/日未満
2. 食塩以外の栄養素	野菜・果物の積極的摂取* コレステロールや飽和脂肪酸の摂取を抑える 魚 (魚油) の積極的摂取
3. 減量	BMI [体重 (kg) ÷ 身長 (m) ²] が 25 未満
4. 運動	心血管疾患 (CVD) のない高血圧患者が対象で、中等度の強度の有酸素運動を中心に定期的に (毎日 30 分以上を目標に) 行う
5. 節酒	エタノールで男性 20~30 mL/日以下、女性 10~20 mL/日以下
6. 禁煙	

生活習慣の複合的な修正はより効果的である。

*重篤な腎障害を伴う患者では高 K 血症をきたすリスクがあるので、野菜・果物の積極的摂取は推奨しない。

糖分の多い果物の過剰な摂取は、特に肥満者や糖尿病などのカロリー制限が必要な患者では勧められない。

(日本高血圧学会編、生活習慣の修正、高血圧治療ガイドライン 2009: 31-36. より引用、改変)

は、尿蛋白定量 (尿蛋白/Cr 比, g/gCr) を行う。

- 2 型糖尿病では、介入研究において腎症前期 (I 期) の正常アルブミン尿患者に対する RAS 阻害薬投与が早期腎症 (微量アルブミン尿) への進展を抑制することも報告された (図 32)。したがって糖尿病合併 CKD では、アルブミン尿の有無にかかわらず RAS 阻害薬を第一選択薬とする。
- ただし、アルブミン尿・蛋白尿が認められない、高齢の CKD ステージ G3a 以降の糖尿病合併 CKD 患者では、RAS 阻害薬投与により腎機能障害が増悪することがあるので注意する。
- 2 型糖尿病では高血圧がなくとも、RAS 阻害薬を使用することで腎症進展抑制効果が得られる可能性があるが、一般に 130/80 mmHg 未満の

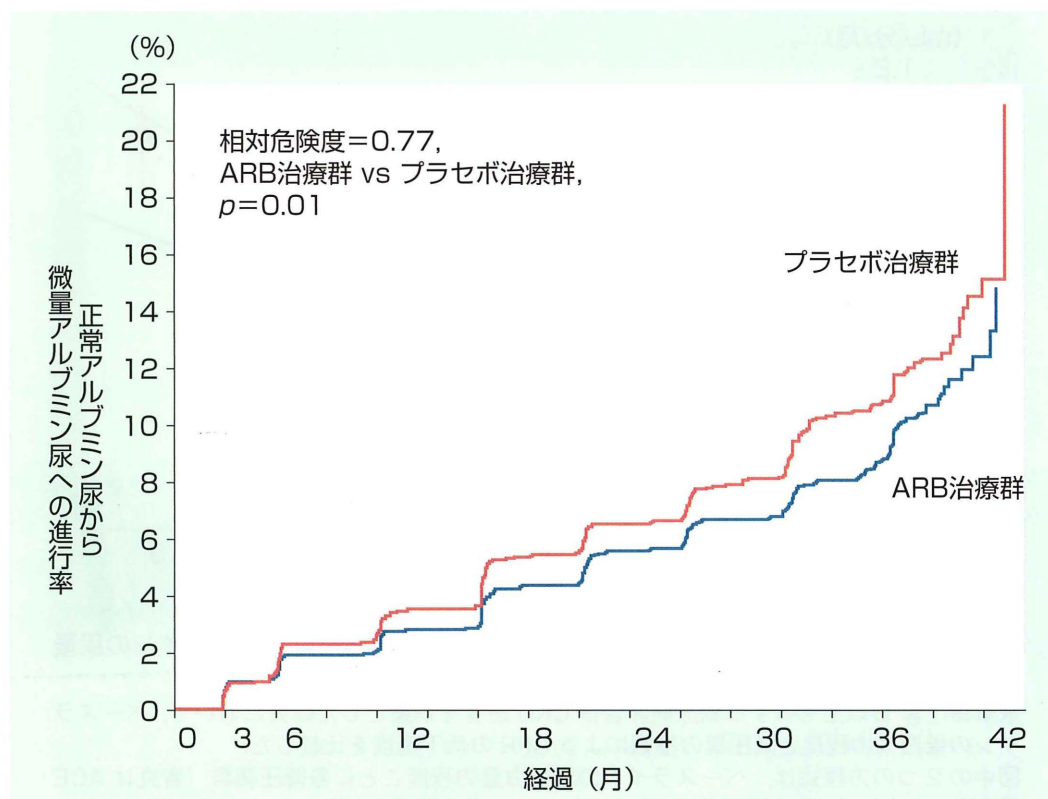


図 32 RAS 阻害薬は糖尿病性早期腎症への進行を抑制する

(Haller H, et al. N Engl J Med 2011 ; 364 : 907-917. より引用, 改変)

正常血圧では保険診療として認められていない。

- 一方、糖尿病非合併 CKD では、ある程度の蛋白尿を認める場合に、RAS 阻害薬による腎保護効果が期待される (図 33)。したがって、軽度以上の蛋白尿 (尿蛋白量 0.15 g/gCr 以上) 合併高血圧症例では、RAS 阻害薬を第一選択薬として積極的に使用すべきである。

7. 降圧目標を達成するための降圧療法と併用療法

- 厳格な降圧を達成するために 3～5 剤の降圧薬の併用が必要な場合がある。
- CKD における降圧薬は、前述のように、糖尿病合併 CKD 患者においては、アルブミン尿の有無にかかわらず、RAS 阻害薬を第一選択薬とする。一方、糖尿病非合併 CKD 患者においては軽度以上の蛋白尿 (尿蛋白/クレアチニン比 0.15 g/gCr 以上) を認める場合に RAS 阻害薬を第一選択薬とする (図 34)。
- 正常蛋白尿 (尿蛋白量 0.15 g/gCr 未満) の糖尿病非合併 CKD 患者においては、RAS 阻害薬の優位性は証明されておらず、降圧薬の種類を問わないので、患者の病態に合わせて降圧薬を選択する (図 34)。
- 第一選択薬を使用し、降圧目標が達成できないときには併用療法が必要である。例えば RAS 阻害薬を第一選択薬として降圧目標が達成できないときには、第二選択薬として長時間作用型 Ca 拮抗薬、サイアザイド系利尿薬 (CKD ステージ G1～G3)、長時間作用型ループ利尿薬 (CKD ステージ G4～G5) による併用療法を考慮する (図 34)。
- 血圧の季節による変動にも注意し、夏季の過剰降圧、冬季の降圧不良がないように、降圧薬の

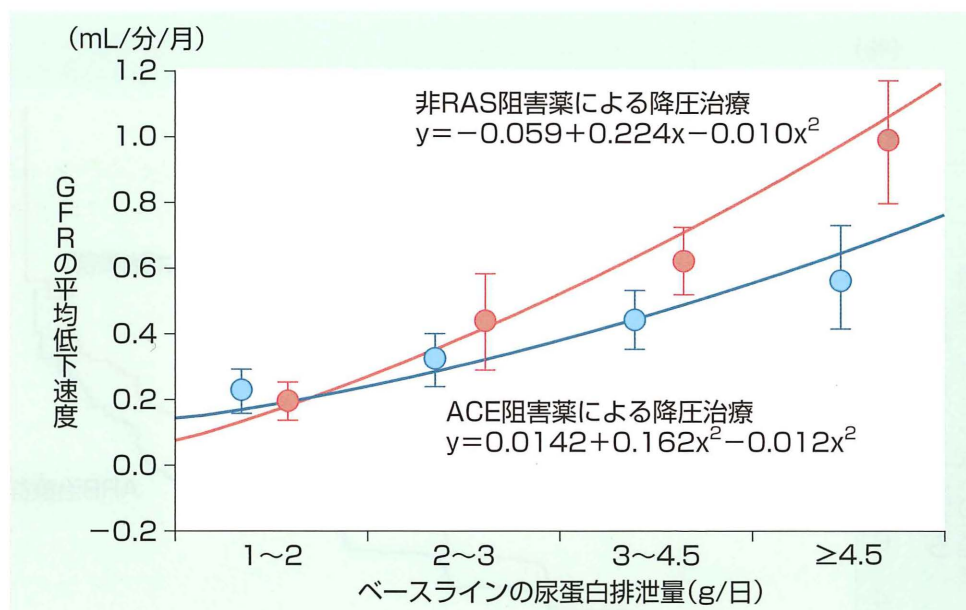


図 33 糖尿病非合併 CKD 患者における RAS 阻害薬の効果はベースラインの尿蛋白量に依存する

尿蛋白 1 g/日以上を有する糖尿病非合併 CKD 患者を対象とした研究において、ベースラインの蛋白尿の程度と降圧薬の種類による GFR の低下速度を比較した。

図中の 2 つの方程式は、ベースラインの尿蛋白量の程度ごとに各降圧薬群（青丸は ACE 阻害薬、赤丸は非 RAS 阻害薬を示す）別の GFR 低下速度をプロットし、それらをつないだ曲線を表している。

(Ruggenenti P, et al. Nat Rev Nephrol 2009 ; 5 : 436-437. より改変, 引用)

調整を行うことも必要である。

1) 長時間作用型 Ca 拮抗薬

長時間作用型 Ca 拮抗薬は、動脈硬化が進行して血圧変動の大きい CVD ハイリスク症例や、Ⅲ度高血圧（第一選択薬投与前および第一選択薬投与開始後において収縮期血圧 180 mmHg 以上、あるいは拡張期血圧 110 mmHg 以上）症例に推奨される。長時間作用型 Ca 拮抗薬の併用により、eGFR を低下させることなく厳格な降圧と血圧変動の抑制が可能となる。一部の L 型 Ca チャンネル阻害作用に加えて N 型や T 型 Ca チャンネル阻害作用なども併せもつ長時間作用型 Ca 拮抗薬では、尿蛋白減少作用が認められることが報告されている。

2) サイアザイド系利尿薬 (CKD ステージ G1～G3), 長時間作用型ループ利尿薬 (CKD ステージ G4～G5)

サイアザイド系利尿薬は、浮腫を呈するなど体

液過剰の症例に推奨される。CKD ステージ G1～G3 におけるサイアザイド系利尿薬の併用は、尿蛋白減少効果を増強する。ただし、併用する場合には eGFR の低下に十分注意する必要がある。CKD ステージ G4～G5 において長時間作用型ループ利尿薬併用時には、効果不十分な場合には長時間作用型ループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬の両者の併用も認められるが、eGFR の低下や低 K 血症には十分注意する必要がある。

3) ARB と ACE 阻害薬の併用

顕性アルブミン尿・高度蛋白尿症例において ARB と ACE 阻害薬が併用される場合があり、尿中アルブミン・尿蛋白減少効果に優れることが報告されている。しかし、併用する場合には eGFR の低下や、血清 K 上昇、および過剰降圧に十分注意する必要がある。両者の併用投与は原則として腎臓・高血圧専門医によってなされるべきである。

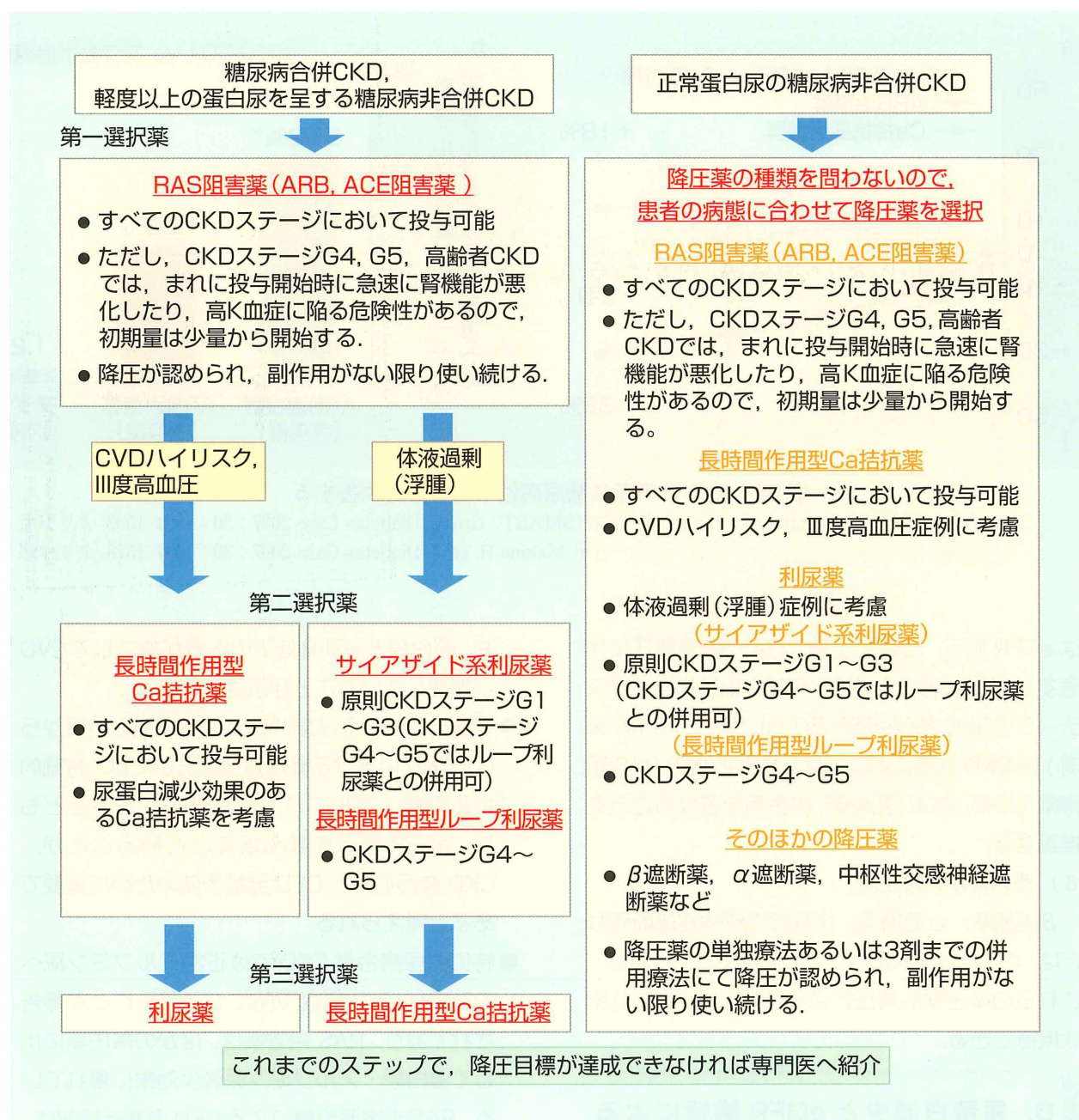


図 34 CKD 合併高血圧に対する降圧薬の選択

4) アルドステロン拮抗薬

尿蛋白量が多い症例でアルドステロン拮抗薬が併用される場合があるが, 併用する場合には特に高K血症の危険性が増加する. そのために併用投与がなされる場合には, 腎臓・高血圧専門医によって, きわめて慎重になされるべきである.

5) 直接的レニン阻害薬 (DRI), および DRI と他

の RAS 阻害薬 (ARB, ACE 阻害薬) との併用
DRI は腎血流量増加作用があり, eGFR を低下させることなく尿蛋白減少効果に優れていることが報告されているが, 他の RAS 阻害薬 (ARB, ACE 阻害薬) と異なり CKD 合併高血圧におけるエビデンスはまだ不十分であり, 投与する場合に

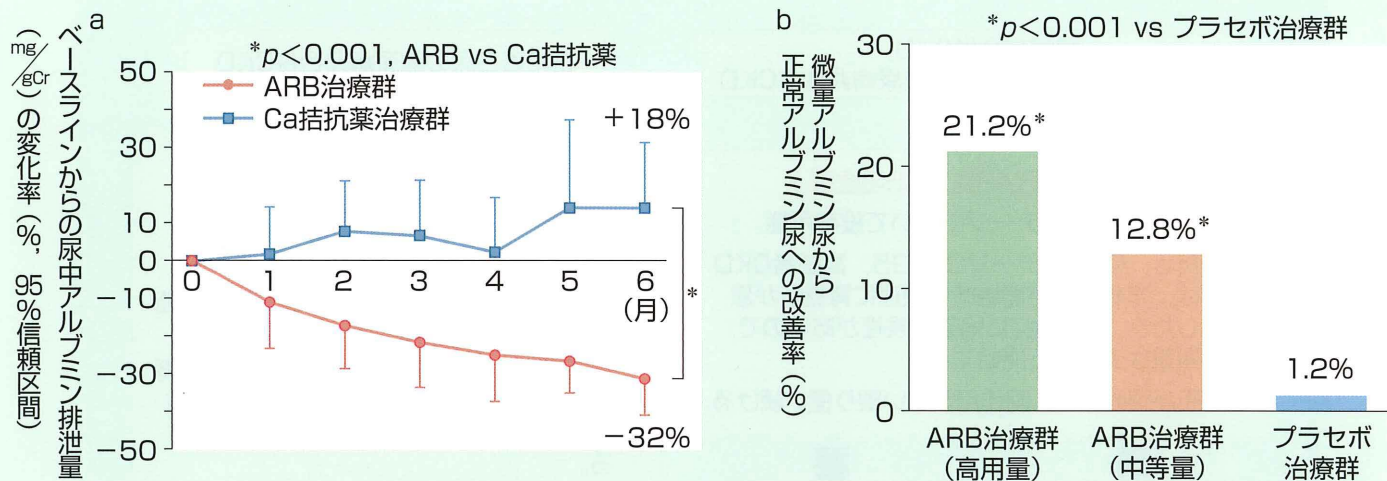


図 35 RAS 阻害薬は糖尿病性早期腎症を改善する

(a) Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group. Diabetes Care 2007 ; 30 : 1581-1583. より引用

(b) Makino H, et al. Diabetes Care 2007 ; 30 : 1577-1578. より作図

は eGFR 低下, 血清 K 上昇, および過剰降圧に注意する必要がある。また, 糖尿病合併およびステージ G3a 以降 (eGFR 60 mL/分/1.73 m² 未満) の CKD 患者においては, DRI と他の RAS 阻害薬 (ARB, ACE 阻害薬) の併用を避けることを推奨する。

6) そのほかの降圧薬

β遮断薬, α遮断薬, 中枢性交感神経遮断薬などは, CKD におけるエビデンスはない。しかし, これらの降圧薬も降圧による CKD 進行抑制効果は期待できる。

8. 尿蛋白減少と eGFR 維持による CKD 進行抑制と CVD 発症予防の効果

- 蛋白尿・アルブミン尿の増加と eGFR の低下は腎機能障害進行の重要な予測因子である。
- 一般住民や CKD 患者を対象としたコホート研究のメタ解析の結果では, 尿蛋白量と eGFR の両者が CKD 進行や CVD 発症と死亡に関連していることが示されている。また, 高齢高血圧患者を対象とした本邦での介入試験のサブ解析で

も, 蛋白尿と eGFR 低下の両者が独立して CVD と関連していることが示されている。

- 現在までの介入試験やコホート試験の結果からは, CKD における降圧療法においては, 持続的に蛋白尿・アルブミン尿を減少させるとともに, eGFR 低下を最小限にとどめることが, CKD 進行抑制と CVD 発症予防のために重要であると考えられる。
- 特に糖尿病合併 CKD では正常アルブミン尿への改善は CVD 発症予防につながる事が報告されており, RAS 阻害薬は, ほかの降圧薬に比して蛋白尿・アルブミン尿減少効果に優れている。RAS 阻害薬治療による CKD の進行抑制は, 蛋白尿・アルブミン尿減少効果と密接に関連している。日本人の微量アルブミン尿を呈する 2 型糖尿病合併高血圧患者を対象とした介入研究においても, RAS 阻害薬によるアルブミン尿減少効果, 微量アルブミン尿から顕性アルブミン尿への進行抑制効果, および微量アルブミン尿から正常アルブミン尿への改善効果が示されている (図 35)。
- RAS 阻害薬により蛋白尿・アルブミン尿を改善

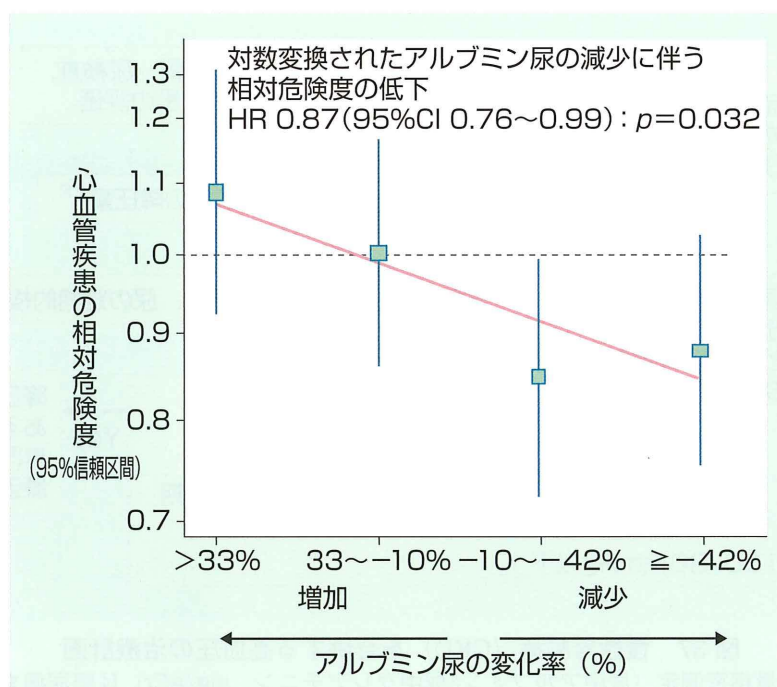


図 36 糖尿病性腎症患者への RAS 阻害薬投与によるアルブミン尿減少効果 (6 カ月後) は独立して CVD 抑制効果に関与する (Holtkamp FA, et al. Eur Heart J 2011 ; 32 : 1493-1499. より引用, 改変)

することで、CVD 発症を減らすことができることも報告されている (図 36)。

- 就寝前の降圧薬の服用は、CVD 発症を約 70% 抑制するという報告がある。これには、特に夜間血圧の降圧による血圧日内変動の改善とそれに伴う尿蛋白減少の関与が考えられる。
- 服用時間の調整を行っても蛋白尿・アルブミン尿の減少が十分でない場合には、低血圧や腎機能低下などの副作用に注意しながら、最大投与量までの RAS 阻害薬の増量を考慮する。ただし、eGFR の低下、血清 K の上昇、および過剰降圧に十分注意する必要がある。特に、ACE 阻害薬は腎排泄性のものが多く、増量時には体内蓄積による副作用 (腎機能低下、高 K 血症、貧血) に注意する。

9. 降圧薬投与時の注意事項

- CKD 患者に RAS 阻害薬、利尿薬を投与すると、

過剰降圧、eGFR の低下、あるいは血清 K の上昇 (利尿薬単独投与時あるいは複数の利尿薬併用時には血清 K の低下) がみられることがある。したがって、家庭血圧測定を推奨するとともに、RAS 阻害薬、利尿薬の開始後は診察室血圧、eGFR や血清 K を 2 週間～1 カ月以内に測定し、その後もモニタリングする。しかし、投与開始 3 カ月後の時点までの前値の 30% 未満の eGFR 低下は、薬理効果としてそのまま投与を継続してよい (例：eGFR 60 mL/分/1.73 m² の患者なら、治療後 eGFR 43 mL/分/1.73 m² までの低下を許容範囲と考える) (図 37)。

- CKD ステージ G4～G5 では、RAS 阻害薬の初期量は少量から慎重に開始する。また、高齢者 CKD においても、RAS 阻害薬の初期量は少量から開始し、4 週間～3 カ月の間隔で増量する。
- eGFR が前値の 30% 以上低下した場合、血清 K が 5.5 mEq/L 以上に上昇した場合には、薬剤

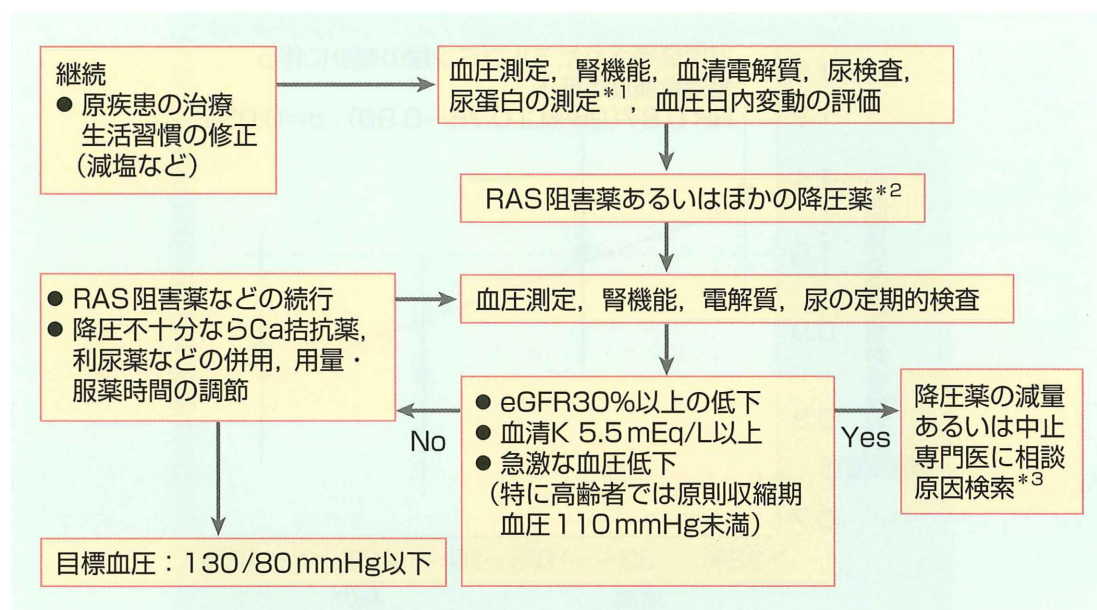


図 37 慢性腎臓病 (CKD) を合併する高血圧の治療計画

*1 アルブミン定量精密測定 (尿中アルブミン/尿中クレアチニン, mg/gCr) は糖尿病または早期糖尿病性腎症患者であって微量アルブミン尿を疑うもの (糖尿病性腎症第 1 期または第 2 期のものに限る) に対して行った場合に、3 カ月に 1 回に限り算定できる。したがって、糖尿病合併 CKD の糖尿病性腎症第 3 期 A (顕性腎症前期) 以降および糖尿病非合併 CKD では、尿蛋白定量 (尿蛋白/尿中クレアチニン比, g/gCr) を行う。

*2 糖尿病合併 CKD 患者、軽度以上の蛋白尿 (0.15 g/gCr 以上) を呈する糖尿病非合併 CKD 患者では RAS 阻害薬を第一選択薬とする。一方、正常蛋白尿 (0.15 g/gCr 未満) の糖尿病非合併 CKD 患者では、降圧薬の種類を問わないので、患者の病態に合わせて降圧薬を選択する。CKD ステージ G4~G5、高齢者 CKD では RAS 阻害薬は少量から開始し、特に高齢者 CKD では 4 週間~3 カ月の間隔で時間をかけて増量する。

*3 原因：腎動脈狭窄、NSAIDs、心不全、脱水、尿路異常など。

を減量するか中止して、腎臓・高血圧専門医にコンサルトする。また、特に高齢者では投与後 2 週間~1 カ月以内に原則として収縮期血圧 110 mmHg 未満への過剰降圧がみられた場合には該当の薬剤を減量するか中止して経過を観察する (図 37)。

- RAS 阻害薬あるいは利尿薬投与中における eGFR の過度な低下の原因には、
 - 1) 動脈硬化性腎動脈狭窄症 (特に両側性)
 - 2) 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) やシクロスポリン投与
 - 3) 心不全
 - 4) 脱水 (特に高齢者では夏場や下痢、食思不振時)

5) 尿路異常 (特に水腎症) など
などがある。これらの可能性のあるときには、慎重に投与するか投与を控える。

- 降圧薬を服用中の患者で、食事摂取ができない、嘔吐している、下痢をしている、あるいは発熱など脱水になる危険があるときには、急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) 予防の観点から、これらの降圧薬を中止して速やかに受診するように患者に指導する。
- 特に高齢者では上記に加えて夏場の脱水に注意が必要である。また、他院で腰痛などのために NSAIDs を投与されていることもある。そのような薬剤を投与されていないかを確認する。

13-2 血圧管理：小児

- 小児の高血圧では、二次性を鑑別することが重要である。
- 慢性腎臓病（CKD）に合併する高血圧は、CKD の進行や心血管疾患（CVD）発症のリスクとなるため、早期からの管理が必要である。
- 小児 CKD に伴う高血圧は、Task Force 血圧基準値における各年齢の 90 パーセンタイル未満に管理することが望ましい。
- 小児の血圧測定では、体格に合わせた適切なサイズのマンシェットを選択することが大切である。
- 降圧薬として、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE 阻害薬）、アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）、カルシウム（Ca）拮抗薬を使用する。
- 体液量増加による高血圧症例に対しては、食塩制限するよう食事指導し、利尿薬を使用する。

1. 小児 CKD に伴う高血圧の特徴

- 小児において治療介入を要する高血圧や低年齢にみられる高血圧は、腎性や腎血管性など二次性であることが多いため、器質的疾患の存在を考慮して精査する必要がある。
- 腎瘢痕、多発性嚢胞腎または血管異常による腎血管性的高血圧をきたす症例がある。多発性嚢胞腎では、降圧治療に難渋することがしばしばある。Williams 症候群などによる大動脈縮窄では、上半身高血圧、下半身正常血圧となるなど測定部位によって血圧が異なることがあり、注意が必要である。
- 一方、小児末期腎不全の原疾患で最多を占める先天性腎尿路疾患（congenital abnormality of kidney and urinary tract：CAKUT）による CKD では、高血圧をきたすことは少ない。しかし CKD の進行に伴って、体液量増加や高レニン性的高血圧をきたしてくることがある。
- 腎炎、ネフローゼ症候群より進行した CKD においては、体液量増加、ステロイド薬治療、カルシニューリン阻害薬による高血圧をきたす。

2. 血圧の管理基準

- 2004 年に改訂された米国の Task Force 血圧基準値を基に、小児 CKD 血圧管理基準値を設定した。
- 小児 CKD に伴う高血圧は、Task Force 血圧基準値における各年齢の 90 パーセンタイル未満になるよう管理することが望ましい。そのため表 25 には、米国小児高血圧ガイドラインにおける 50 パーセンタイル身長性の性別・年齢別 90 パーセンタイル血圧を示した。

3. 血圧の測定法

- 小児の正確な血圧測定を行うためには、年齢よりも体格に合わせたマンシェットの選択が必要である。
- マンシェットは、ゴム囊の幅が上腕周囲長の 40%を超え、長さが上腕周囲を 80%以上取り囲むものを選ぶ。
- 座位または臥位で測定するが、幼児では保護者の膝に抱いてもらい測定することも考慮する。

4. 高血圧症の治療方針

- 体液量増加による高血圧が考えられる場合は、

表 25 小児 CKD 血圧管理基準値

	男児	女児
1 歳	99/52	100/54
2 歳	102/57	101/59
3 歳	105/61	103/63
4 歳	107/65	104/66
5 歳	108/68	106/68
6 歳	110/70	108/70
7 歳	111/72	109/71
8 歳	112/73	111/72
9 歳	114/75	113/73
10 歳	115/75	115/74
11 歳	117/76	117/75
12 歳	120/76	119/76
13 歳	122/77	121/77
14 歳	125/78	122/78
15 歳	127/79	123/79
16 歳	130/80	124/80
17 歳	132/82	125/80

収縮期/拡張期血圧 (mmHg)
(米国 Task Force 血圧基準値, 2004. より
引用, 一部改変)

食塩制限を行うとともに利尿薬を投与する。小児ではループ利尿薬の使用頻度が最も高い。

- 小児 CKD に伴う高血圧には、蛋白尿減少効果や CKD 進行抑制効果が期待できる ACE 阻害薬、ARB を使用する。小児 CKD に対する ARB の使用データは少なく、ACE 阻害薬が第一選択薬と考えられる。いずれの薬剤もアンジオテン

シンⅡの作用抑制を主な機序とする。

- ACE 阻害薬、ARB は両側腎動脈狭窄の場合には使用禁忌である。
- 降圧薬は単剤より開始し、血圧をみながら漸増する。最大投与量まで到達するかまたは副作用が出現した場合は、別系統の降圧薬を追加する。
- ACE 阻害薬と ARB の併用療法は、蛋白尿減少効果や CKD 進行抑制効果の点でより有利だとする報告もあるが、一定の見解は得られていない。
- ACE 阻害薬や ARB を投与すると、血清クレアチニン (Cr) 上昇、高 K 血症がみられることがあるので注意する。腎機能が中等度よりも低下した症例では、低用量から慎重に始め、血清 Cr および血清 K をモニタリングする必要がある。
- また脱水時には、血清 Cr 上昇、高 K 血症、循環虚脱が高頻度に生じるため、ACE 阻害薬、ARB および利尿薬の投与を一時中止するように指導することが重要である。
- 小児 CKD に伴う高血圧に対する代表的な経口降圧薬を表 26 に示す。ACE 阻害薬、ARB のほかに、カルシウム (Ca) 拮抗薬が使用される。
- ACE 阻害薬、ARB および Ca 拮抗薬を併用しても効果が十分得られない場合は、 β 遮断薬、 α 遮断薬、中枢性交感神経抑制薬の併用を考慮する。
- アムロジピン、リシノプリル、エナラプリル、バルサルタンの 4 剤は、現在小児の適応を申請中であるため、適応が通った後はその量を確認して使用する。

表 26 小児高血圧に対する代表的な経口降圧薬

一般名	種類	開始投与量 (/日)	最大量 (/日)	成人量 (/日)
カプトプリル	ACE 阻害薬	0.3~0.5 mg/kg/回	6 mg/kg (150 mg まで)	1 回 12.5~25 mg, 1 日 150 mg
エナラプリル	ACE 阻害薬	0.08 mg/kg (5 mg まで)	0.6 mg/kg (10 mg まで)	5~10 mg
リシノプリル	ACE 阻害薬	0.07 mg/kg (5 mg まで)	0.6 mg/kg (20 mg まで)	10~20 mg
バルサルタン	ARB	0.8 mg/kg	1.7 mg/kg	40~160 mg
アムロジピン	Ca 拮抗薬	0.06 mg/kg	0.3 mg/kg (10 mg まで)	2.5~10 mg
ニフェジピン徐放	Ca 拮抗薬	0.25~0.5 mg/kg	3 mg/kg (60 mg まで)	20~60 mg

ACE 阻害薬：アンジオテンシン変換酵素阻害薬，ARB：アンジオテンシン受容体拮抗薬
バルサルタン：体重 35 kg 未満の場合，1 日最高量は 40 mg とする。