

第 46 回城西大学薬学部生涯教育講座

メタボリックシンドロームと
CKD、高血圧治療

日本大学医学部内科学系
腎臓高血圧内分泌内科学分野

上野 高浩

高血圧の疫学

日本人の死因において第一位を占めるのは悪性新生物であるが、第二位は心疾患、第三位は脳血管疾患であり、これらの二疾患において動脈硬化性疾患が多合は非常に大きい。本邦の高血圧患者は約 4000 万人にのぼるといわれており、非常に有病率の高い疾患であり、さらに今後の増加が懸念されている。高血圧と脳卒中の罹患率、死亡率には正の相関があることが明らかとなっており、その血圧値に応じた段階的な正の相関は脳出血において最も強いが、脳梗塞においても同様である。高血圧は心疾患とも関連することが知られ、男性で収縮期血圧が 10mmHg 上昇すると、冠動脈疾患罹患、死亡のリスクは 15%増加すると考えられている。これらの動脈硬化性疾患予防における高血圧治療の有用性、重要性は明らかであり、本邦においては、その治療の指針として 2000 年に高血圧治療ガイドラインが作成され、以後 2004 年の改訂を経て、現在の 2009 年に発表された高血圧治療ガイドライン 2009(JSH2009)が日本人の高血圧治療の指針として使われている。

近年、内臓脂肪の過剰蓄積を基盤として高血圧、脂質異常症、糖代謝異常をきたすメタボリックシンドロームが注目されているが、メタボリックシンドローム患者では循環器疾患発症リスクが高いことが、疫学調査により報告されており、メタボリックシンドロームの診断基準を満たすものの循環器疾患罹患リスク、死亡リスクが 1.5-2.4 倍であったと報告されている。さらに、疫学調査において、内臓脂肪蓄積を来しているものは、成人男性の五割以上にのぼることも示され、非常に頻度の高い疾患概念であることも示されている。メタボリックシンドロームについても本邦においてガイドラインが作成され治療の基本となっている。

さらに、慢性腎臓病 (CKD) も新しい概念として定着してきている。CKD 患者は循環器疾患発症、死亡リスクが高いことが久山町研究などで示されており、CKD 患者は血圧が高いほど予後が悪く、脳卒中、心筋梗塞、総死亡リスクが高く、血圧管理は腎障害を軽減し、その後の心血管リスクを低下させることも示

されている。

メタボリックシンドロームや CKD などの新しい概念は、2009 年版のガイドラインから高血圧治療において考慮すべき症候として加えられ、高血圧治療においてはこれらの頻度が高く、心血管疾患リスクの増加と密接に関連する病態をふまえて治療を行うことも求められている。

血圧の評価

血圧値は様々な因子の影響を受けて変動する、正常血圧者では、血圧は朝高く夜中に最低となる Dipper 型と呼ばれる日内変動を示すが、この変動が消失する Non-Dipper 型、さらに、白衣性高血圧と呼ばれる病院の診察室で測定する血圧のみが上昇するもの、仮面高血圧と呼ばれる診察室で測定する血圧は正常であるが、会社、家庭などでストレスがある場合にその時間帯のみに高血圧を認めるものなど様々なタイプの異常血圧変動があることが知られている。その評価のためには、診察室でのみ血圧を測定するだけでは不十分であり、家庭血圧計の進歩もあり、家庭血圧測定が重要であると認識されるようになってきている。さらに、24 時間自由行動下血圧測定も保険適応となり、血圧の正確な評価に寄与するようになってきている。これらの、様々な血圧評価法を用いて、患者の血圧を把握することが、その治療において最も重要である。

降圧治療

高血圧治療の根幹をなすのは食事をはじめとする生活習慣の改善と薬物療法の 2 つである。生活習慣の改善においては減塩が最も重要と考えられ、さらに、内臓脂肪蓄積の是正も非常に重要である。日本人の塩分摂取量は徐々に減少し、現在は 1 日 12g 程度といわれているが、依然として世界的には塩分摂取量は多く、日本人の塩分摂取を減らす取り組みがなされている。

高血圧治療においては、ガイドラインにより血圧の管理目標値が示されており、JSH2009 においては若年者・中年者は 130/85mmHg 未満、糖尿病、CKD、心筋梗塞患者は 130/80mmHg 未満、脳血管疾患患者は 140/90mmHg 未満、高齢者は 140/90mmHg 未満と定められている。ガイドラインでは高血圧患者をそのリスク保有により低、中、高リスクに分類し、低、中リスク患者では一定期間生活習慣の改善による降圧に取り組み、目標血圧に下降しない場合に薬物療法を開始、高リスク患者では生活習慣の修正と並行して薬物治療を開始すること

としている。

薬物療法

薬物治療においては JSH2009 で第一選択薬とされたのはカルシウム拮抗剤、アンジオテンシン受容体拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、 β 遮断薬（ α β 遮断薬を含む）である。一般的にはこれらの降圧薬の中から 1 剤を選択して少量から投与を開始し、降圧が不十分であれば増量または併用によりさらなる降圧を図ってゆく。

これらの降圧薬の中で、現在本邦で多く使用されているのはレニン・アンジオテンシン系に作用する薬剤とカルシウム拮抗剤である。レニン・アンジオテンシン系に作用する薬剤ではアンジオテンシン受容体拮抗薬とアンジオテンシン変換酵素阻害薬が数多く上市されており、それぞれの薬剤で、降圧効果以外にも多彩な作用を併せ持ちことが報告されており、同じカテゴリーの薬剤でも、それぞれ少しずつ異なる特徴を持つ。さらに、近年、アルドステロン阻害薬、直接的レニン阻害薬などが新たに上市され、新しい作用機序の降圧薬として注目され、選択の幅を広げている。カルシウム拮抗薬は本邦では以前より大きな市場を占めているが、これもそれぞれの薬剤で特徴があり、特に腎保護作用などが注目されている。これら、アンジオテンシン受容体拮抗薬とアンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬などでは大規模臨床試験が数多く実施され、脳血管疾患、虚血性心疾患、腎疾患、糖尿病新規発症などを抑制するエビデンスが示されている。

降圧療法においては単剤では適切なコントロールが得られない例も多く、複数の降圧剤による併用療法が必要となる場合も多く見られる。JSH2009 においても薬剤を併用する場合の推奨される組み合わせが示されている。これは、これまで行われた大規模臨床試験の結果などから示されたものである。アンジオテンシン受容体拮抗薬とアンジオテンシン変換酵素阻害薬はカルシウム拮抗薬、利尿薬との併用が推奨されており、本邦においても、これらの組み合わせによる合剤がここ数年の間相次いで発売されている。

降圧薬を選択する際にも、その患者が持っている合併症を評価し、適切な選択をすることが求められる。特に、先述したメタボリックシンドローム、CKD は頻度が高いために症例に遭遇する機会が多い。メタボリックシンドロームにおいては、糖尿病を合併するかどうかで薬物療法を開始すべき血圧の基準も異

なり、糖尿病を合併していない場合は 140/90mmHg 以上、合併している場合には 130/80mmHg 以上の場合に降圧治療の適応となる。薬剤の選択においてもメタボリックシンドロームではインスリン抵抗性が病態で重要な役割を担うことより、インスリン抵抗性改善作用が強いと考えられているアンジオテンシン受容体拮抗薬とアンジオテンシン変換酵素阻害薬が第一選択薬として推奨されている。CKD 治療については CKD 診療ガイドライン 2009 発表されており、降圧薬の選択について、アンジオテンシン受容体拮抗薬とアンジオテンシン変換酵素阻害薬を第一選択薬として推奨している。CKD においてアンジオテンシン受容体拮抗薬とアンジオテンシン変換酵素阻害薬は用量依存的に蛋白尿を減少させ、腎機能障害の進行を抑制することが示されており、これらの薬剤を、必要であれば容量を増やして治療を行う。第二選択薬としては利尿薬、カルシウム拮抗薬が推奨されている。

高血圧の治療においては、これまでの多くの大規模臨床試験によるエビデンスを考慮し、それに基づいて作られているガイドラインの基準、薬剤選択を尊重しつつ、個々の症例を適切に評価した上で、それぞれの症例に最も適した治療法を選択することが求められる。また、降圧治療は継続することが非常に重要であるので、患者に対し、治療継続の重要性を繰り返し示すことも必要な治療である。頻用されている降圧薬は比較的副作用が少なく、安全であるが、慎重に副作用に関するモニターを続けることも求められる。

主要降圧薬の積極的適応

	Ca拮抗薬	ARB/ACE阻害薬	利尿薬	β遮断薬
左室肥大	●	●		
心不全		●*1	●	●*1
心房細動(予防)		●		
頻脈	●*2			●
狭心症	●			●*3
心筋梗塞後		●		●
蛋白尿		●		
腎不全		●	●*4	
脳血管障害慢性期	●	●	●	
糖尿病/MetS ⁵		●	●	
高齢者	●*6	●	●	

*1 少量から開始し、注意深く増量する *2 非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬 *3 冠脈閉塞性狭心症には注意
*4 ループ利尿薬 *5 メタボリックシンドローム *6 ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬

高血圧治療ガイドライン2009(JSH2009)

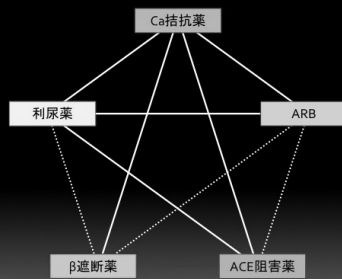
主要降圧薬の禁忌もしくは慎重使用例

	禁忌	慎重使用例
Ca拮抗薬	徐脈(非DHP系)	心不全
ARB	妊娠 高K血症	腎動脈狭窄症*
ACE阻害薬	妊娠 血管神経性浮腫 高K血症	腎動脈狭窄症*
利尿薬 (サイアザイド系)	痛風 低K血症	妊娠 耐糖能異常
β遮断薬	喘息 高度徐脈	耐糖能異常 閉塞性肺疾患 末梢動脈疾患

* 両側性腎動脈狭窄の場合は禁忌

高血圧治療ガイドライン2009(JSH2009)

2剤の併用



推奨される併用を実線で示す

高血圧治療ガイドライン2009(JSH2009)

GFRの推算式, CKDの定義およびCKDのステージ分類

日本人のGFR推算式

eGFR=194×Cr^{-1.091}×年齢^{-0.287} (女性は×0.739)

CKDの定義

- ① 尿異常, 画像診断, 血液, 病理で腎障害の存在が明らか 特に蛋白尿の存在が重要
- ② GFR < 60mL/分/1.73m²
- ③, ②のいずれか, または両方が3か月以上持続する

CKDのステージ分類

病期ステージ	重症度の説明	進行度による分類 GFR(mL/分/1.73m ²)
	高リスク群	≥90 (CKDのリスクファクターを有する状態で)
1	腎障害は存在するがGFRは正常または亢進	≥90
2	腎障害が存在し,GFR軽度低下	60-89
3	GFR中等度低下	30-59
4	GFR高度低下	15-29
5	腎不全	<15

透析患者(血液透析, 腹膜透析)の場合にはD, 移植患者の場合にはTをつける。

高血圧治療ガイドライン2009(JSH2009)