

慢性腎臓病の治療総論 (降圧療法, 食事療法を含めて)

井上達之^{a*}, 杉山 齊^b, 横野博史^a

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 ^a腎・免疫・内分泌代謝内科学, ^b慢性腎臓病対策腎不全治療学

Introduction to chronic kidney disease treatment : Anti-hypertensive and dietary treatment

Tatsuyuki Inoue^{a*}, Hitoshi Sugiyama^b, Hirofumi Makino^a

^aDepartment of Medicine and Clinical Science, ^bCenter for Chronic Kidney Disease and Peritoneal Dialysis, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

はじめに

前号で慢性腎臓病 (chronic kidney disease, CKD) の定義, ならびに臨床における診断とフォローアップについて解説されたのに引き続き, 本稿では2007年に出版された「CKD 診療ガイド (日本腎臓学会編, 東京医学社)」をもとに, CKD の治療総論について述べる¹⁾.

前号で述べられたとおり CKD の治療とは, 末期腎不全と CVD (cardio-vascular disease) 発症・進展抑制を目的としている。これは, 腎代替療法 (血液透析, 腹膜透析あるいは腎移植) や CVD 治療による, 患者 QOL または健全な医療経済の維持に必須である。CKD の原疾患 (糖尿病, 慢性糸球体腎炎, 高血圧など) の治療はもとより, リスク因子の一つとしての共通した治療介入が必要である (図1)。したがって, 集学的治療が必須である。

生活指導と食事療法

CKD の治療にあたっては, まず第一に生活習慣の改善が重要である。表1にそのエッセンスを掲げる。

生活指導として, 肥満の解消, 適度な運動, 禁煙などは高血圧や動脈硬化の進展抑制から CKD の進行抑制につながる。運動に関しては, 従来制限がなされていたが, 適度な有酸素運動は CKD 進展に影響を与えないばかりか, 尿蛋白減少や血圧降下作用を認めたとする報告もある^{2,3)}。また, リスク因子としてのメタボリック症候群, 糖尿病など生活習慣病が増加していることや高齢化に伴う廃用性の筋萎縮の防止といった観点からも適度な有酸素運動の有益性が指摘されている。汗が出るかどうか

といった程度の運動量 (40~60% $\dot{V}O_2\max$) が推奨される。

食事療法に関しては, CKD3 期以降では病態増悪に関連するため腎臓専門医の関与が必要である。塩分制限 (6g/日) の実施は高血圧, 浮腫に対する治療を容易にするため, ステージにかかわらず実施すべきである⁴⁾。タンパク質制限は, タンパク尿の増加がみられるとき, または腎機能低下に伴う高窒素血症が認められる場合に行われる。高齢者では蛋白制限に伴うカロリー不足を招く場合があり注意を要する。カロリーは

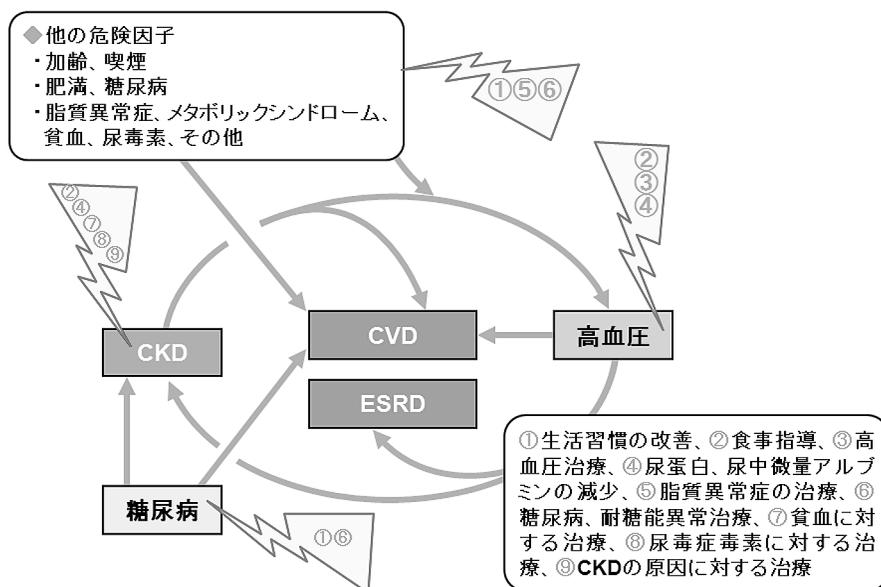


図1 CKD 2つのエンドポイント (ESRD と CVD) をめぐる病態の連鎖と治療的介入 (日本腎臓学会編「CKD 診療ガイド」より引用)

平成20年6月受理
*〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1
電話: 086-235-7235
FAX: 086-222-5214
E-mail: ta_nyan2000@yahoo.co.jp

表1 生活指導・食事指導のエッセンス
(日本腎臓学会編「CKD 診療ガイド」より引用)

- 水分の過剰摂取や極端な制限は有害である
- 食塩摂取量の基本は6g/day未満である
- 肥満の是正に努める
- 禁煙はCKDの進行抑制とCVDの発症抑制のために必須である
- CKDステージ3以上において蛋白質の摂取制限(0.6~0.8g/kg/day)は有益である
- エネルギー量は30~35kcal/kg/dayにする(肥満の糖尿病では25kcal/kg/dayも可能)
- 適正飲酒量はエタノール量として、男性では20~30mL/day(日本酒1合)以下、女性は10~20mL/day以下である

表2 腎疾患の病態と食事療法の基本
(日本腎臓学会編「CKD 診療ガイド」より引用)

病態	食事療法	効果
糸球体過剰濾過	食塩制限 (6g/day未満) 蛋白質制限 (0.6-0.8g/kg/day)	尿蛋白量減少 腎障害進展の遅延
細胞外液量増大	食塩制限 (6g/day未満)	浮腫軽減
高血圧	食塩制限 (6g/day未満)	降圧, 腎障害進展の遅延
高窒素血症	蛋白質制限 (0.6-0.8g/kg/day)	血清尿素窒素低下 尿毒症症状の是正
高カリウム血症	カリウム制限 (1,500mg/day以下)	血清カリウム低下
高リン血症	蛋白質制限 リン制限(mg) (0.6-0.8g/kg/day) (蛋白質g×15)	血清リン低下 血管石灰化の抑制
代謝性アシドーシス	蛋白質制限 (0.6-0.8g/kg/day)	代謝性アシドーシスの改善

蛋白質制限は標準体重(kg)あたりの摂取量を示している。

年齢, 性別, 身体活動度によって30~35kcal/kg(標準体重)/日で行う。糖尿病や肥満などカロリー制限が必要な場合には25~30kcal/kg(標準体重)/日としてもよい。ただし, CKD 4-5期においては肥満度の高い症例での良好な生存率が示されているため過度のカロリー制限は望ましくない⁵⁾。従来カロリー不足を補うために脂肪摂取を進められていたが, 動脈硬化性疾患の防止の目的で健常者と同じく%エネルギー摂取比率は20~25%とし, 不飽和脂肪酸の摂取が勧められる。カリウムについては

CKD ステージが軽度の段階では, 血圧管理の目的で摂取を勧められる。しかしCKDステージの進行に伴い, またACE阻害薬, ARB投与により高カリウム血症が出現する場合がある。高カリウム血症は不整脈による急死の原因ともなるためカリウムを比較的多く含む食品(生野菜, 果物, いも類)の制限が必要である。そのほかステージの進行に伴い, カルシウム, リン, アシドーシスに対する食事療法が実施される(表2)。

薬物療法

1. 降圧療法

表3にそのエッセンスを掲げる。

CKDにおいて高血圧は原因にも結果にもなるため, 治療ターゲットとしてまた効果判定としても有効である。悪循環を断ち切るためには厳格な降圧療法が必要である。メタ解析で降圧量が大きいほどGFR低下速度が低下すると示されており, JSH2004で示されたとおり130/80mmHg未満, また一日蛋白尿1g以上もしくは糖尿病合併の場合には125/75mmHg未満という降圧目標を設定する⁶⁾。急激な降圧はかえって腎機能を悪化させる危険性もあるため, 特に高齢者においては緩徐な降圧を行う。減塩を含めた生活指導を実施しかつ降圧剤の投与を行うが, 多くの大規模スタディの結果から多剤併用療法が必要となる^{7,8)}。

薬物治療においてはまず, ACE阻害薬またはARB(アンジオテンシン受容体拮抗薬)が選択される。これらの薬剤には降圧効果に加え, 他の薬剤に比べ蛋白尿減少効果を認めており, CKD進展を抑制することが報告されている⁹⁾。早期糖尿病性腎症においてアルブミン尿の低下作用も報告され, 高血圧を有していても心血管系の保護を目的に投与することが推奨される^{10,11)}。CKD患者に対しACE阻害薬やARB投与時には, Crの上昇を認めることがある。前値の30%未満の上昇か1mg/dlまでの上昇であれば薬理作用と考え継続可能であるが, それ以上の上昇では薬剤の減量・中止を行い腎臓専門医へ紹介が必要である。Kが5.5mEq/l以上に上昇する場合も同様である。これはACE阻害薬やARBの薬理作用以外に腎前性の要素(脱水, 腎動脈狭窄, 心不全), 薬剤の相互作用, 腎後性の要素が加わ

っている場合があるため、原因の特定が必要であり、またその後の治療方針の決定のためにも必要である。ACE 阻害薬や ARB を投与しても多く症例では降圧目標に達するのは困難であるため、食事の見直しを今一度おこない、併用療法を行う。カルシウム拮抗薬や少量の利尿剤の併用が有効とされているが、他の薬剤も高血圧治療による CKD の治療抑制効果が期待できるため、降圧目標を達成することが重要である。

2. 蛋白尿に対する治療

先ほどもふれたが、ACE 阻害薬や ARB の使用により蛋白尿の減少が可能である。蛋白尿/アルブミン尿は腎障害の指標となるだけでなく、CKD の進展因子となる。早期糖尿病性腎症において微量アルブミン尿がその診断に有用であるが、同時にアルブミン尿は全身血管の内皮細胞障害を反映するという見方から、CKD の進展因子¹²⁾に加え CVD 進展因子¹³⁾としてとらえることもできる。この蛋白尿/アルブミン尿を減少させるために、降圧治療も効果を発揮するが、ACE 阻害薬や ARB は降圧効果とは独立して抗タンパク尿効果を有しているためその使用が勧められる。しかし非糖尿病性 CKD の高血圧のない症例に対して、ACE 阻害薬や ARB は保険適応がないため、その効果は比較的弱いとされるが抗血小板剤などが使用される場合がある。

3. 耐糖能異常、脂質異常

CKD の基礎疾患の治療として必要であるが、両者は高血圧とともに CKD の進行あるいは CVD を含めた大血管障害の発症・進展へのリスクともなるので積極的なコントロールが必要である。

4. 貧血、尿毒症

腎機能低下に応じて腎性貧血が出現してくる。貧血もまた CKD およ

表3 降圧療法のエッセンス
(日本腎臓学会編「CKD 診療ガイド」より引用)

- CKD における降圧の意義は、CKD 進展の抑制と CVD の発症・進展抑制にある
- 降圧目標は130/80mmHg未満である
- 降圧療法は家庭血圧を重視し、緩徐に行う
- 降圧療法では生活習慣の改善、特に減塩が重要である
- 原則として降圧薬は ACE 阻害薬か ARB を使用する
- ACE 阻害薬や ARB 投与時には血清クレアチニン値の上昇や高K血症に注意する
- 降圧目標を達成するためには多くの場合、多剤併用療法が必要である

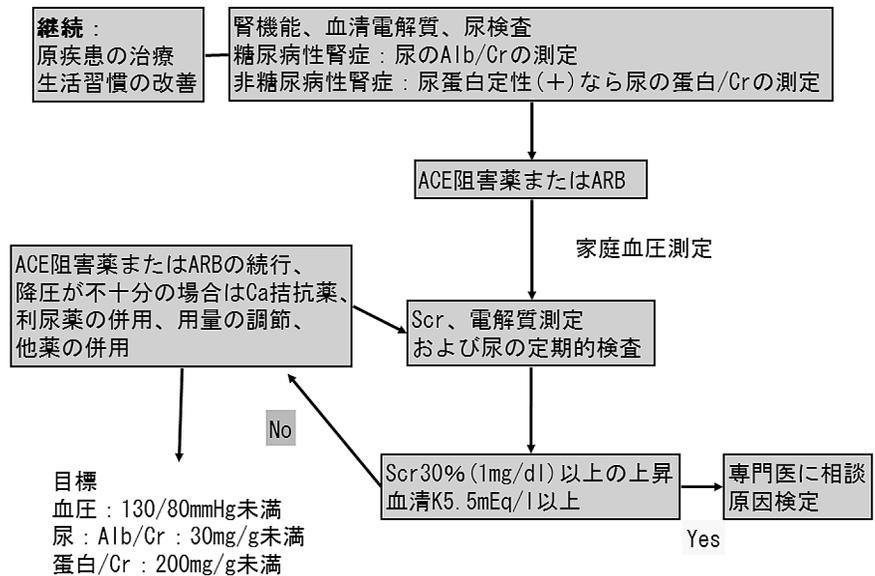


図2 慢性腎疾患を合併する高血圧の治療計画
(高血圧ガイドライン2004より引用)

び CVD の進展因子となるため、Hb 値で10~12mg/dl を目標にエリスロポエチン製剤や鉄剤による貧血治療も必要である。

尿毒素の増加も CKD ステージの進行にともない出現してくる。尿毒素成分の詳細や生体への作用機序についてはまだ十分に解明されていないが、少なくとも尿素窒素が多い例に対して食事療法に加え経口吸着剤の使用が勧められる。

5. その他

CKD は全身の疾患であるために多くの合併症を起こしやすい。したがってそれに伴う薬剤や検査薬の投与も避けられないが、腎排泄系薬剤

や腎毒性を持つ薬剤 (NSAIDs, 造影剤, 抗生剤など) の使用に関しては特に注意が必要であり、投与時には量の調節または中止が必要である。

おわりに

今号では CKD 治療の総論としてとくに食事療法と降圧治療について簡潔に述べた。日本腎臓学会が発刊した CKD 診療ガイドを通じて多くの先生方に興味を持っていただき、地域連携を通じて広く腎臓病患者の加療が可能になることは腎臓病診療の向上のみならず一般医家の腎臓病に対する認識の向上につながるもの

と考えられる。

文 献

- 1) CKD 診療ガイド, 日本腎臓学会編, 東京医学社, 東京 (2007).
- 2) Eidemak I, Haaber AB, Feldt-Rasmussen B, Kanstrup IL, Strandgaard S : Exercise training and the progression of chronic renal failure. *Nephron* (1997) 75, 36-40.
- 3) Cheema BSB, Singh MA : Exercise training in patients receiving maintenance hemodialysis : A systemic review of clinical trials. *Am J Nephrol* (2005) 25, 352-364.
- 4) Aviv A, Hollenberg NK, Weder AB : Sodium glomerulopathy : Tubuloglomerular feedback and renal injury in African American. *Kidney Int* (2004) 65, 361-368.
- 5) Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kopple JD : Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* (2003) 63, 793-808.
- 6) 高血圧治療ガイドライン2004, 日本高血圧学会治療ガイドライン作成委員会編, ライフサイエンス出版, 東京 (2004).
- 7) Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, Tuttle K, Douglas J, Hsueh W, Sowers J : Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes : a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* (2000) 36, 646-661.
- 8) Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T : Combination treatment of angiotensin-II blocker and angiotensin-converting enzyme-inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized control trial. *Lancet* (2003) 361, 117-124.
- 9) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD : The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Eng J Med* (1993) 329, 1456-1462.
- 10) Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P : The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* (2001) 345, 870-878.
- 11) Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y, Kawamori R, Takeuchi M, Katayama S ; INNOVATION Study Group : Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* (2007) 30, 1577-1578.
- 12) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S ; RENAAL Study Investigators : Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Eng J Med* (2001) 345, 861-869.
- 13) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G : Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Eng J Med* (2000) 342, 145-153.