

# 高血圧治療におけるARBの位置付け: よりよいCKD合併高血圧治療の 実践を目指して

[司会] 山地 泉氏

手稲溪仁会病院腎臓内科部長

美田晃章氏

美田内科循環器科クリニック院長

小梁川義則氏

潮見台内科クリニック院長

立石圭太氏

立石クリニック院長

(発言順)



山地 泉氏

美田晃章氏

小梁川義則氏

立石圭太氏

慢性腎臓病(CKD; chronic kidney disease)の重要性が注目されている。

特にCKD合併高血圧をいかに管理していくかは、臨床現場における大きな関心事であり、

「高血圧治療ガイドライン2009(JSH2009)」,「CKD診療ガイド2009」では

厳格な降圧の必要性と具体的な治療指針を提唱している。ここでは、第一線でご活躍の先生方にお集まりいただき、

CKD管理の重要性やCKD合併高血圧治療のよりよい進め方について論じていただいた。

## 家庭血圧を考慮した血圧管理の重要性

**山地** CKDでは血圧管理が非常に重要であることが指摘されています。その降圧目標として130/80 mmHg未満、尿蛋白1g/日以上では125/75 mmHg未満が推奨されていますが、日常診療ではいかがでしょうか。

**美田** CKDを合併すると降圧目標の達成が非常に難しくなるのは事実です。そのため、CKDに適した降圧療法を考えなくてはなりません。

**小梁川** 糖尿病性腎症のステージ分類においても微量アルブミン尿があれば、125/75 mmHg未満を目標にします。われわれもそれを目指してはいますが、なかなか到達は難しいですね。特に、メタボリックシンドローム(MetS; metabolic syndrome)を有するような糖尿病患者さんでは治療抵抗性の高血圧が多く、代謝面への影響も含め、薬剤選択には苦労します。

**山地** 家庭血圧や24時間自由行動下血圧測定(ABPM; ambulatory blood pressure monitoring)を考慮

した血圧管理の重要性も指摘されていますが、それらを活用されていますか。

**美田** はい。われわれの調査では、診察室血圧が十分にコントロールされている方のうち、家庭血圧測定で早朝高血圧と診断される方が19%もいました(図1A)。つまり、約2割が仮面高血圧だったわけです。さらに、これらの患者さんでは臓器合併症が多いこともわかりました(図1B)。そこで、家庭血圧やABPMでしっかり診断・管理することが重要だと思っています。

**小梁川** 仮面高血圧のなかには、早朝高血圧以外にもnon-dipperなども含まれますので、その点にも注意が必要ですね。

**山地** CKDではnon-dipperの頻度が高いといわれており、夜間高血圧が尿蛋白や腎機能障害に影響している場合もありますので、その確認ができれば好ましいですね。

**立石** そうですね。夜間高血圧の有無は降圧薬の処方内容にも影響しますので、私は家庭血圧の測定ポイントを増やしてもらうことで、その患者さんの血圧変動の特徴を把握し、処方の参考にしています。

## イルベサルタンの腎保護作用と代謝系への影響

**山地** CKD合併高血圧の治療においては、1)降圧、2)尿アルブミン・尿蛋白の減少、3)レニン-アンジオテンシン(RA;renin-angiotensin)系の抑制が3本柱とされており、「CKD診療ガイド」や「JSH2009」では、CKD合併高血圧の第一選択薬は、RA系抑制薬となっています(図2)。

**美田** 最近では9割の患者さんに、日常臨床で使いやすいアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB;angiotensinⅡreceptor blocker)を使用していますね。

**山地** 先ほども話題となったように、non-dipperが多いCKDの患者さんに、より適したARBの条件はありますか。

**小梁川** 第一に持続時間が長いこと、第二に尿蛋白減少などの腎保護のエビデンスがあることが大事だと思います。

**山地** 例えば、イルベサルタンでは、大規模臨床試験であるIrbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study (IRMA2)とIrbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)において、早期から顕性期までの幅広いステージの腎症を有する2型糖尿病合併高血圧患者に対する腎保護作用のエビデンスが示されていますね。

**美田** 私も蛋白尿陽性のCKD合併高血圧患者さん

に対し、治療中の降圧薬にイルベサルタン100mg/日を追加し、約8週間経過を観察していますが、良好な降圧と尿蛋白減少が認められています。イルベサルタンには、降圧効果のみならず尿蛋白減少作用もあるという印象を持っています。

**山地** イルベサルタンは*in vitro*において用量依存性のperoxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )刺激作用も報告されています(図3)。最近ではインスリン抵抗性などを抱えた患者さんも増えており、CKDと並んでMetSの患者さんも非常に多くなっています。このような患者さんでは降圧に加えて、PPAR $\gamma$ 刺激作用が有用であるといわれていますね。

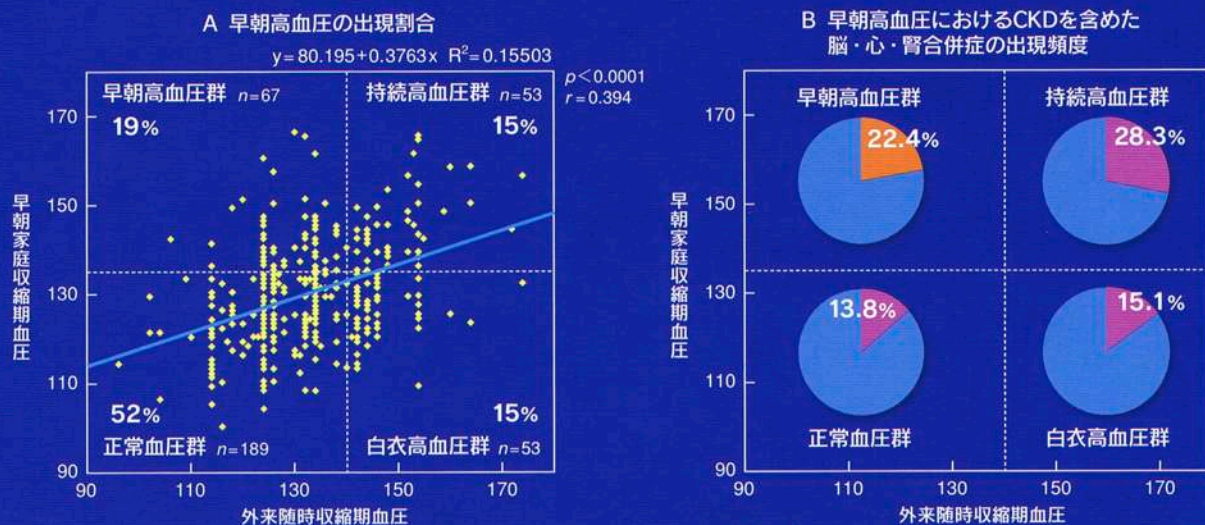
**小梁川** プラス $\alpha$ の作用が期待できることは、ARB使い分けの理由の1つになりますね。イルベサルタンにはもともと糖尿病性腎症を合併した高血圧でのエビデンスがあり、そのうえ、インスリン抵抗性の改善につながるPPAR $\gamma$ 刺激作用を有する可能性もあるということは、特に糖尿病合併患者での高血圧治療に有用であるといえるでしょう。

## 併用薬は患者さんの病態にあわせてCa拮抗薬または利尿薬

**山地** 第一選択薬で十分な降圧が得られない場合は、どのようにされていますか。

**美田** ARBにCa拮抗薬または利尿薬を併用するこ

図1 早朝高血圧の頻度と臓器合併症(美田内科循環器科クリニック)



期間：2004年7月～8月の1か月間 対象：外来通院患者 362名 検定法：最小二乗法

提供：美田晃章(美田内科循環器科クリニック)

とになります。Ca拮抗薬を併用したほうが降圧効果が強いという印象がありましたが、私が行った検討では、利尿薬を併用したほうが収縮期血圧の低下効果が良好だという結果が得られました。おそらくその背景には、塩分摂取量の多さがあるのではないかと

考えています。そこで最近では、食事の内容をこまめに聞いて、塩分摂取量が多い方には利尿薬を併用するなどの配慮をしています。

**山地** 利尿薬については、Gauging Albuminuria Reduction with Lotrel in Diabetic Patients with Hyper-

tension (GUARD) 研究で、ACE阻害薬との併用において、Ca拮抗薬に比べて尿蛋白は減少するものの、腎機能低下も大きいと報告されており、ARBと利尿薬の合剤を用いる場合も含め、病態や塩分摂取量、年齢、腎機能などを考慮する必要があります。**美田** 利尿薬のよさを引き出すには、少量で用いる点が特に重要だと考えます。

**小梁川** 私自身はCKDや糖尿病を合併した高血圧患者さんでARB単独での降圧が難しい場合は、Ca拮抗薬を併用したほうが効果的だと感じています。

**立石** 私もARBでスタートした場合、その次に行うのは多くの場合Ca拮抗薬の併用ですね。

**小梁川** 併用する場合には、糸球体の輸出細動脈を開くことで腎保護作用が期待できるエホニジピンなどのCa拮抗薬をなるべく選択するようにしています。

**山地** 腎保護を考慮すべきCKD合併患者さんでは、輸出細動脈を開く作用のあるCa拮抗薬を用いるのは確かによい選択で、私もARBへの併用の際にはそのような薬剤を選択するようにしています。

**専門医へは  
治療前のデータを添えて  
早期に紹介を**

**山地** 尿蛋白が1g/日以上の方や腎機能の悪い患者さんでは、外来時に、尿検査や血液検査の変化を確認する必要がありますが、開業されている場合、即時に結果を得ることはかなり難しいですね。

**立石** はい。確かにその通りですが、

図2 CKDにおける高血圧治療の進め方

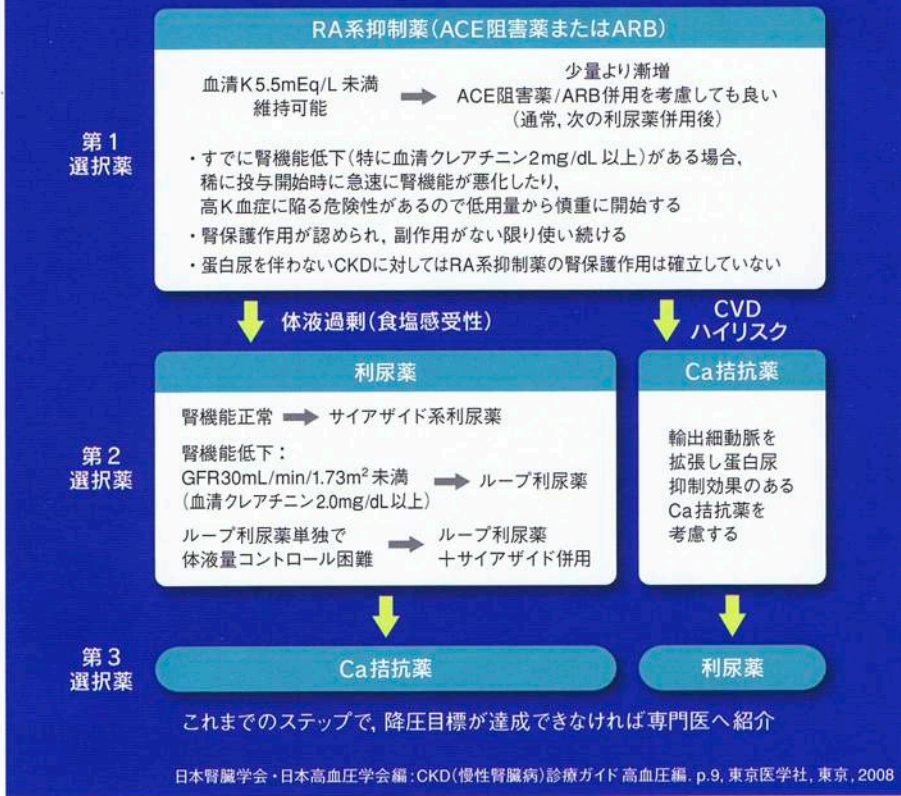
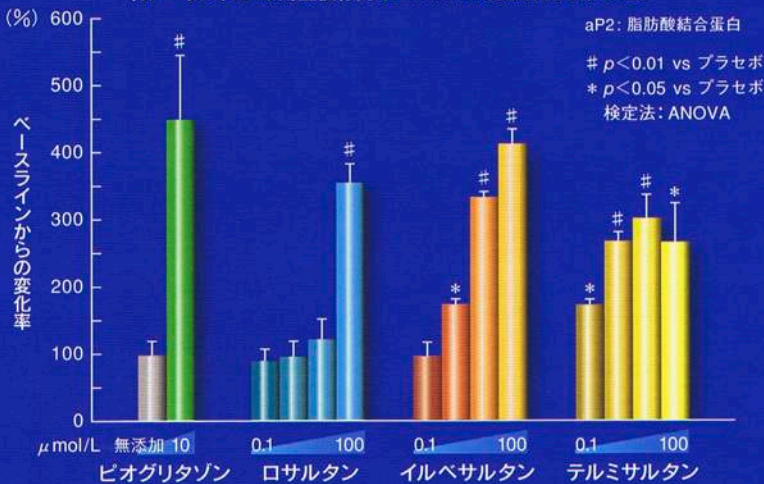


図3 PPAR $\gamma$ の刺激作用

3T3-L1細胞に各薬剤を4日間処理した後のaP2-mRNAの発現量を測定した。イルベサルタンは用量依存的なPPAR $\gamma$ の刺激作用を示した。



Schupp M, et al: Circulation 109: 2054-2057, 2004 (一部改変)

その日のうちには結果が出ますので、私のところでは、クレアチニン(Cr; creatinine)の変動が大きいとか急激に上昇しているという結果が出れば、翌朝、患者さんに電話で連絡するようにしています。患者さんも結果だけを聞きに来なくてすみますし、場合によっては調剤薬局での薬剤変更が可能な場合もあります。

**山地** 「CKD診療ガイド」では、専門医への紹介のタイミングとして、尿蛋白が0.5g/g・Cr以上または2+以上の蛋白尿、推算糸球体濾過量(eGFR; estimated glomerular filtration rate)が50mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満、蛋白尿と血尿がともに陽性などの項目が挙げられていますが、実際の診療ではいかがですか。

**小梁川** 患者さんの病態によりさまざまですが、Crの変動が大きい患者さんは、専門医に紹介するようにしています。

**山地** 最近、既にRA系抑制薬を服用されていて尿蛋白がある程度減少してから紹介されるケースが増えていきます。治療介入される前の尿や血液のデータが診断や病態の把握に重要な場合もありますので、専門医の立場としては、治療前のデータを添えて紹

介していただけるとよいと思っています。

では最後に、よりよいCKD合併高血圧治療について、お考えを伺いたいと思います。

**立石** 一番の問題は、CKD合併高血圧の降圧目標達成が大変難しいことです。私のところでの達成率は1割弱と認識しており、これをどう向上させるかが今後の課題と考えています。

**美田** CKDでは心血管疾患リスクが大変高いことが明らかになり、その意味で、CKDはMetS以上に重要な病態ではないかと思っています。患者さんにCKDの重要性をより浸透させていけるよう、日常診療のなかで力を入れていきたいと考えています。

**小梁川** 最初にお話したように、MetSを有する糖尿病患者さんは、多くの薬剤を処方されていますから、そのなかでどの降圧薬を処方すべきかが今後ますます重要になってくると思います。

**山地** 特にCKDなどの合併症がある場合には、確かに降圧目標の達成は非常に難しいわけですが、家庭血圧やABPMなどを上手に利用して、よりよい血圧管理を目指していきたいですね。

本日は貴重なご意見をありがとうございました。



長時間作用型ARB

薬価基準収載

**イルベタン錠** 100mg  
50mg

イルベサルタン錠  
**IRBETAN**

処方せん医薬品<sup>※1)</sup>

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

提携

sanofi aventis



製造販売元【資料請求先】

**シオノギ製薬**

Metabolic & CV

©：サノフィ・アベンティスグループ登録商標  
2009年7月作成

大阪市中央区道徳町3-1-8 〒541-0045  
電話 0120-956-734 (医薬情報センター)

**【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】**

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

**効能・効果**

高血圧症

**用法・用量**

通常、成人にはイルベサルタンとして 50～100 mg を1日1回経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は200 mg までとする。

**使用上の注意 (一部抜粋)**

**1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)**

- (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者
- (2) 高カリウム血症の患者
- (3) 重篤な腎機能障害のある患者
- (4) 肝障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者
- (5) 脳血管障害のある患者
- (6) 高齢者

**2. 重要な基本的注意**

- (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体濾過量の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- (2) 高カリウム血症の患者においては、

高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。(3) 本剤の投与によって、一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に次の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。1) 血液透析中の患者 2) 利尿剤併投与中の患者 3) 厳重な減塩療法中の患者 (4) 本剤を含むアンジオテンシンII受容体拮抗剤投与中に重篤な腎機能障害があらわれたとの報告がある。腎機能検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(5) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。(6) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。

**3. 相互作用**

**併用注意 (併用に注意すること)** カリウム保持性利尿剤(スピロノラクトン、トリアムテレン等)、カリウム補給剤(塩化カリウム)

**4. 副作用**

- (1) 重大な副作用 1) 血管浮腫 (頻度不明): 顔面、口唇、咽頭、舌等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。2) 高カリウム血症 (頻度不明): 重篤な高カリウム血症があら

われることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。3) ショック、失神、意識消失 (頻度不明): ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、厳重な減塩療法中、利尿剤併投与中の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。4) 腎不全 (頻度不明): 腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。5) 肝機能障害、黄疸 (0.1～1%未満): AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、γ-GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。6) 低血糖 (頻度不明): 低血糖があらわれることがある (糖尿病治療中の患者であらわれやすい) ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。7) 横紋筋融解症 (頻度不明): 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

■ その他の「使用上の注意」については添付文書等をご参照下さい。

IRB-L-939 (A1)