

RA系阻害薬の副作用は？

- RA系阻害薬投与による主な副作用は、**腎機能低下と高K血症**です。
- RA系阻害薬の副作用が「腎機能低下」であることは、一見矛盾しているように思えますが、これは同薬剤による主な腎保護作用が輸出細動脈拡張による糸球体内圧低下にあるからです。つまりRA系阻害薬は、糸球体内圧低下により糸球体濾過量(GFR)を低下させますが、長期的には糸球体障害を抑制し腎予後を改善します。
- しかし、**進行したCKD(ステージG4, 5)**では、急激なGFRの低下や尿中K排泄低下に伴う高K血症は、**腎代替療法(透析)**に直結するため、注意が必要です。

具体的にどうするか？

① RA系阻害薬が推奨される患者

- a. 尿蛋白を伴うCKDステージG1～G3
 - 安全性が高く腎予後改善効果も期待できるため、強く推奨されます。
- b. 尿蛋白を伴うCKDステージG4, 5
 - 急激な腎機能低下や高K血症には注意が必要です。

② RA系阻害薬が推奨されない患者

- a. CKDステージG4, 5の高齢者(75歳以上)
 - 75歳以上の高齢CKD患者、とくに動脈硬化が強く脱水や虚血に対する脆弱性が危惧されるCKDステージG4, 5では、Ca拮抗薬が推奨されます(表1)。
- b. 投与開始後に急激な腎機能悪化や高K血症をきたしたCKD患者

表1 CKD患者への推奨降圧薬

| CKD ステージ | 75歳未満 | | | 75歳 以上 |
|-------------|---|---|---|--------------------|
| | 糖尿病、非糖尿病で蛋白尿(+) [†] | 非糖尿病で蛋白尿(-) | | |
| G1～G3 | 第一選択薬 RA系阻害薬(ACE阻害薬、ARB) | RA系阻害薬(ACE阻害薬、ARB)、Ca拮抗薬、サイアザイド系利尿薬[体液貯留] | RA系阻害薬(ACE阻害薬、ARB)、Ca拮抗薬、サイアザイド系利尿薬[体液貯留] | 75歳未満と同様 |
| | 第二選択薬 Ca拮抗薬[CVDハイリスク]、サイアザイド系利尿薬[体液貯留] | | から選択 | |
| G4, 5 | 第一選択薬 RA系阻害薬(ACE阻害薬、ARB) [‡] | RA系阻害薬(ACE阻害薬、ARB)、長時間作用型ループ利尿薬[体液貯留] | RA系阻害薬(ACE阻害薬、ARB)、長時間作用型ループ利尿薬[体液貯留] | Ca拮抗薬 [§] |
| | 第二選択薬 Ca拮抗薬[CVDハイリスク]、長時間作用型ループ利尿薬[体液貯留] | | から選択 | |

*[†] 軽度尿蛋白(0.15 g/gCr)以上を「蛋白尿(+)」と判定。

*[‡] ステージG4, 5でのRA系阻害薬(ACE阻害薬、ARB)投与は少量から開始し、重篤な腎機能悪化や高K血症などの副作用出現時は、速やかな減量・中止またはCa拮抗薬への変更を推奨する。

*[§] 75歳以上のステージG4, 5でCa拮抗薬のみで降圧不十分な場合は、副作用に十分注意しながらRA系阻害薬(ACE阻害薬、ARB)、利尿薬を併用する。
[日本腎臓学会編：エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018、東京医学社、p28、2018より許諾を得て改変し転載]

- CKDステージG4, 5ではRA系阻害薬は少量から開始し、重篤な腎機能悪化や高K血症などの副作用出現時は、速やかな減量・中止またはCa拮抗薬への変更が推奨されます。

なぜ考え方方が変わったか？

- 「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018」では、以前のガイドラインと比べてRA系阻害薬投与に慎重さを求める内容に改訂されています。その根拠となったのが、次の2つの臨床研究です。

① RA系阻害薬投与直後の血清Cr値上昇10～30%でも長期予後不良

- 従来、RA系阻害薬投与後に血清Cr値が30%以上上昇した場合にのみ、他剤への変更が推奨されてきました（National Institute for Health and Care Excellence : Hypertension in adults : diagnosis and management. 2016）。しかし、2017年に発表された大規模コホート研究³⁾で、RA系阻害薬開始2ヵ月以内の血清Cr値10～30%の上昇でも、ESRD、心疾患、全死亡のリスクが高まることが明らかとなりました（図2）。

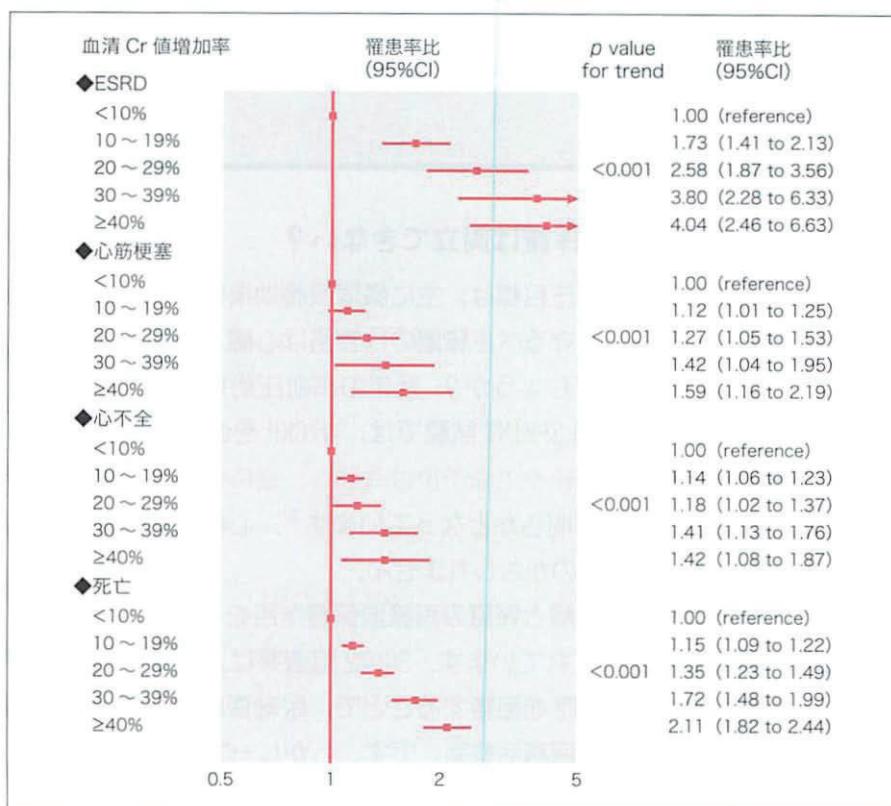


図2 RA系阻害薬投与直後の血清Cr値上昇と長期予後の関連

[文献3より引用]

2 CKD ステージ G4, 5 で RA 系阻害薬から他剤への変更 で腎機能が改善

- RA 系阻害薬(ACE 阻害薬もしくは ARB)投与中の CKD ステージ G4, 5 の患者さんで同薬剤を中止し, Ca 拮抗薬を含むほかの降圧薬に変更したところ 1 年後の eGFR が 16.4 ± 1.0 から $26.6 \pm 2.2 \text{ mL/分}/1.73 \text{ m}^2$ に上昇したと報告⁴⁾ されています.

TAKE HOME MESSAGE

- ・RA 系阻害薬は尿蛋白のある CKD に推奨されますが、進行した CKD (ステージ G4, 5) や高齢者では、急激な腎機能低下や高 K 血症などの副作用への細心の注意が必要です。

Column 心保護と腎保護は両立できない?

- ・降圧薬の選択や降圧目標は、主に臓器保護効果に基づいて決められます。そして、守るべき臓器の代表格は心臓と腎臓ですが、どちらがより重要でしょうか？近年の高血圧治療に強烈なインパクトを与えている SPRINT 試験では、非 CKD を含む全患者でみると厳格降圧で心予後や生命予後は改善し、逆に急性腎障害のリスクが高まることが明らかとなっています⁵⁾。心保護と腎保護は両立しにくいものなのかもしれません。
- ・ところが最近、心臓と腎臓の両臓器保護作用をもつ SGLT2 阻害薬が登場し、注目されています。SGLT2 阻害薬は、腎臓の近位尿細管に発現する SGLT2 を阻害することで、尿細管内へのブドウ糖排泄を促進する「糖尿病治療薬」です。しかし一方では、Na 利尿作用や浸透圧利尿作用⁶⁾などにより、収縮期血圧が 5 mmHg 程度低下する「降圧薬」でもあります。

・SGLT2阻害薬の心・腎保護作用の機序は様々ですが、尿細管糸球体フィードバック(tubuloglomerular feedback: TGF)機構を介した糸球体過剰濾過の是正、利尿作用を介した体液貯留改善作用などによると考えられています。つまり、腎臓と心臓の両臓器の仕事量(負荷)を軽減するのがSGLT2阻害薬であり、それが既存薬にはなかった心・腎保護作用の所以かもしれません。

文 献

- 1) 長田太助:【腎臓病のすべて】腎臓病の治療薬の使い方 レニン-アンジオテンシン系阻害薬の使い分け. 医学のあゆみ 249: 881-887, 2014
- 2) 日本腎臓学会編:エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2018, p27, 東京医学社, 東京, 2018
- 3) Schmidt M et al: Serum creatinine elevation after renin-angiotensin system blockade and long term cardiorenal risks: cohort study. BMJ 356: j791, 2017
- 4) Ahmed AK et al: The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 25: 3977-82, 2010
- 5) Rocco MV et al: Effects of intensive blood pressure treatment on acute kidney injury events in the systolic blood pressure intervention trial (SPRINT). Am J Kidney Dis 71: 352-361, 2018
- 6) Masuda T et al: Unmasking a sustained negative effect of SGLT2 inhibition on body fluid volume in the rat. Am J Physiol Renal Physiol 315 (3): F653-F664, 2018