

糖尿病性腎症に対する低用量アンジオテンシンII受容体拮抗薬/低用量利尿薬/カルシウム拮抗薬の三剤併用療法の腎保護作用

栗山 哲* 友成 治夫 大塚 泰史 大城戸 一郎**
細谷 龍男

Renoprotective effect of triple therapy with low-dose angiotensin receptor blocker, low-dose diuretic and Ca-antagonist in hypertensive type 2 diabetic patients with overt nephropathy

Satoru KURIYAMA*, Haruo TOMONARI, Yasushi OHTSUKA, Ichiro OHKIDO**, and Tatsuo HOSOYA

*Division of Nephrology, Tokyo Saiseikai Central Hospital, **Department of Kidney & Hypertension, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

Combination therapy with angiotensin receptor antagonist(ARB) plus angiotensin converting enzyme inhibitor(ACE-I) (ARB/ACE-I) was efficacious in reducing proteinuria in patients with progressive renal disease. However, this therapy may be associated with the worsening of anemia and hyperkalemia. The present study addressed whether or not triple therapy with low-dose ARB, low-dose diuretic(D) and calcium channel blocker(CCB) (ARB/D/CCB) is as effective as therapy with low-dose ARB/ACE-I in retarding the progression of overt diabetic nephropathy. In the triple therapy, the patients were initially subjected to monotherapy with CCB for 24 weeks. Low-dose ARB and low-dose D were added to the treatment for an additional 24-week period. In parallel, patients undergoing double therapy were initially treated with low-dose ACE-I alone for 24 weeks, and then low-dose ARB was added for an additional 24-week period. The results were as follows :

1) In the triple therapy, blood pressure was reduced by 9 mmHg in systole and 5 mmHg in diastole (not significant) compared to monotherapy with CCB. There was a significant decline in proteinuria (3.3 ± 1.2 g/day in the CCB-treated period vs. 2.1 ± 1.0 g/day in the ARB/D/CCB-treated period, $n=12$, $p=0.0143$). Furthermore, a significant improvement in the slope of reciprocal serum creatinine concentration(1/Cr) was found in response to triple therapy($1/\text{Cr} : -0.0118 \pm 0.0009$ in the CCB-treated vs. -0.0035 ± 0.0028 (1/mg/dl/month) in the ARB/D/CCB-treated period, $n=12$, $p<0.001$). There was neither a worsening of anemia nor an increase in the serum potassium(K) concentration.

2) In the double therapy, blood pressure was reduced by 12 mmHg in systole($p=0.0079$, $n=11$) and 6 mmHg in diastole($n=11$, $p=0.0037$) compared to the monotherapy with ACE-I. A significant improvement in the slope of 1/Cr was found in the double therapy($1/\text{Cr} : -0.0095 \pm 0.0052$ in the ACE-I treated period vs. -0.0029 ± 0.0028 (1/mg/dl/month) in the ARB/ACE-I, $n=11$, $p<0.001$). In addition, there was a substantial reduction in hematocrit and increase in serum K concentration.

The present result suggests that triple therapy consisting of ARB/D/CCB is as efficacious as double therapy with ARB/ACE-I in protecting the kidney from the progression in patients with diabetic overt nephropathy. The former may be expected to have less adverse effects.

Jpn J Nephrol 2003 ; 45 : 367-371.

Key words : hypertension, diabetic nephropathy, angiotensin receptor blocker, angiotensin converting enzyme inhibitor, proteinuria, Ca-antagonist

背景

現在、わが国の透析患者数は20万人を超え、毎年の新規導入患者数は3万人にも及んでいる。最近の顕著な傾向は、導入患者のうち糖尿病性腎症の占める割合が約40%と急増していることである¹⁾。近年、高血圧や慢性腎疾患に対する降圧療法は著しく進歩してきたが、それにも関わらず糖尿病性腎症が原因の透析患者が急増している原因は何であろうか？慢性腎疾患進展の最も大きな増悪因子が高血圧であることを考えると、糖尿病性腎不全の急増は、ある意味で糖尿病性腎症の降圧療法の適正さが問われているとも考えられる。

糖尿病に伴う高血圧の降圧目標に関し、MDRD研究に基づいた日本高血圧学会ガイドラインでは130/85 mmHg、さらに尿蛋白1 g/day以上の腎障害合併例では125/75 mmHgと低く設定されている²⁾。また、最近の米国糖尿病学会(ADA)の2002年ガイドラインでは、目標血圧は130/80 mmHgと下方修正され、さらにアンジオテンシン受容体遮断薬(ARB)が第一選択とされた³⁾。ARBが優先された理由は、2型糖尿病性腎症の患者を対象とした大規模臨床研究、IDNT⁴⁾、RENAAL⁵⁾、IRMA-2⁶⁾などの成績を考慮したものである。一方、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)に関しては、すでにLewisらの研究をはじめとした多くの腎保護作用の成績があり⁷⁾、ARBの成績と合わせるとレニン・アンジオテンシン系(RAS)抑制薬の腎保護作用は確立したといっても過言ではない。従来、MRFIT研究で末期腎不全に至る確率を軽減するために、降圧目標はできるだけ低く設定することが推奨されている⁸⁾。さらに、慢性進行性腎疾患に関する大規模臨床研究によると、降圧目標に達するために要した併用薬剤数は少なくとも3剤以上である⁹⁾。以上から、糖尿病性腎症の降圧療法の原則は、RAS抑制薬を少なくとも1剤以上含めた併用療法により、できるだけ低い降圧目標を設定することと考えられている。

慢性腎疾患に対するACE-IとARBの併用療法は、降圧効果は確実に腎保護効果にも相乗作用があるとされる^{10,11)}。われわれはACE-IとARBの併用に注目し、糖尿病性腎症患者で検討した結果、蛋白尿減少作用は強いが、問題点として高K血症と貧血の増悪を観察した。一方、ARBとCa拮抗薬(CCB)の併用は、ACE-IとARB併用に比較して尿蛋白排泄減少作用は弱い、副作用の面では有利であった¹²⁾。

今回の研究では、以上の背景を踏まえ、低用量ARB/低

用量利尿薬(D)、常用量のCCBの三剤併用療法の臨床的効果を、低用量ARB/低用量ACE-I二剤併用療法との比較の面から検討した。

対象と方法

1. 対象

外来随時血圧140/90 mm以上で、血清クレアチニン(Cr)濃度1.5~3 mg/dlの顕性腎症を有する2型糖尿病患者23名である。すべての患者は、食事療法と経口糖尿病薬あるいはインスリンにより治療されており、病状は安定していた。重篤な糖尿病合併症である心筋虚血、閉塞性動脈硬化症(ASO)、末梢神経障害、視力障害などがみられる例は除外した。

2. 降圧療法

血糖コントロール、減塩、低蛋白食(0.6 g/kg/day)を開始後、三剤併用群12例では、CCB単剤(amlodipine 5 mg, efonidipine 20~40 mg, benidipine 4~8 mg/dayのいずれか)で降圧療法を開始し、その後24週間経過観察した(単剤治療期: Mono Tx期)。その後、常用量の半量にあたる低用量ARB(candesartan 4 mg/day)と低用量diuretics(furosemide 20 mg, indapamide 1 mg/dayのいずれか)を上乗せした(三剤併用療法期: Triple Tx期)。一方、他の群11例は、ACE-I単剤を低用量で降圧療法を開始し(temocapril 1 mg/day)、24週間観察した後(単剤治療期: Mono Tx期)、低用量ARB(candesartan 4 mg/day)を上乗せし24週にわたって経過観察した(二剤併用療法期: Double Tx期)。両群ともに血清クレアチニン(Cr)値の逆数(1/Cr)、Ccr、尿蛋白排泄量、ヘマトクリット(Ht)値、血清K濃度などを測定し比較検討した。なお、1/Crは、Ccrの値と負の相関をし、その直線の傾きで腎不全の進行速度を測定できることが臨床的に知られている¹³⁾。

3. 統計解析

Paired t testを用いた。なお、測定値はすべて平均値±標準偏差で表した。

結果

Table 1にCCB単剤治療期(観察期終了時)と、その後上乗せしてARB/D/CCBとした三剤併用療法の効果(併用療法終了時)と臨床検査値の推移を示した。単剤治療期に比較し、三剤併用療法期では、血圧は収縮期圧で9 mmHg、拡張期圧で5 mmHg低下したが、これは統計学的

Table 1. Comparison of clinical parameters between the monotherapy with CCB and the triple therapy with ARB/D/CCB

(n=12)	CCB	ARB/D/CCB	p
Cr(mg/dl)	2.2±0.5	2.4±0.7	0.4292
I/Cr(dl/mg)	0.45±0.14	0.41±0.11	0.4447
Ccr(ml/min)	30.1±5.8	26.2±7.0	0.1514
Ht(%)	34.6±2.3	33.1±3.0	0.183
K(mEq/l)	4.7±0.4	4.5±0.5	0.290
Na(mEq/l)	139±5	140±7	0.6911
Uric acid(mg/dl)	5.8±1.1	6.2±1.2	0.4038
HbA _{1c} (%)	7.0±1.1	6.7±1.1	0.5111
SBP(mmHg)	142±12	133±15	0.0612
DBP(mmHg)	92±6	87±7	0.1236
U prot(g/day)	3.3±1.2	2.1±1.0	0.0143*

Data of the monotherapy were those obtained at the end of the treatment. Data of the triple therapy were those obtained at the end of the treatment. Asterisk denotes statistical significance.

に有意な低下ではなかった。一方、1日尿蛋白排泄量は3.3±1.2 g/day から2.1±1.0 g/day と有意に低下した(n=12, p=0.0143)。これに対して、血清K濃度は不変で、Ht値は低下傾向であるものの、統計学的には有意差はなかった。なお、観察期であるCCB単剤治療期開始時の血清Cr値は、1.7±0.8 mg/dl、Ht値は35.5±3.5%であった。

Fig. 1には三剤併用療法に伴う1/Crの推移を示した。CCBによる単剤治療期から三剤併用療法期にかけて12例全例で1/Crの傾きが緩徐になることが観察された(単剤治療期: -0.0118±0.0009(1/Cr(1/mg/dl/month)) vs. 三剤併用療法期: -0.0035±0.0028(1/Cr(1/mg/dl/month)), n=12, p<0.001)。

Table 2にACE-Iによる単剤治療期(観察期終了時)と、その後ARBを上乗せしARB/ACE-Iとした二剤併用療法の効果と臨床検査値の推移を示した。二剤併用療法によって、収縮期圧で12 mmHg(n=11, p=0.0079)、拡張期圧で6 mmHg(n=11, p=0.0037)と、それぞれ有意な降圧を観察した。また、二剤併用療法によって血清K濃度は有意に上昇し(単剤期: 4.5±0.5 mEq/l vs. 三剤併用療法: 4.9±0.3 mEq/l, n=11, p=0.0266), Ht値は有意に低下した(33.3±3.7% vs. 29.4±3.5%, n=11, p=0.0145)。なお、観察期であるACE-I単剤治療期の血清Cr値は、1.6±0.9 mg/dl、Ht値は37.8±4.8%であり、CCB単剤治療(三剤併用療法群の観察期)の観察開始時の臨床検査値と同等であった。

Fig. 2には二剤併用療法に伴う1/Crの推移を示した。

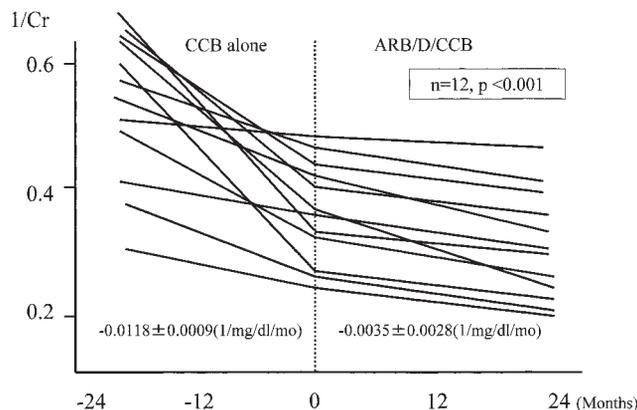


Fig. 1. Changes in the reciprocal Cr concentration of the individual patient before(CCB alone) and after the triple therapy(ARB/D/CCB)

Table 2. Comparison of clinical parameters between the monotherapy with ACE-I and the double therapy with ARB/D/ACE-I

(n=12)	ACE-I	ARB/ACE-I	p
Cr(mg/dl)	1.9±0.4	2.2±0.6	0.1636
I/Cr(dl/mg)	0.52±0.23	0.42±0.16	0.2294
Ccr(ml/min)	35.1±5.2	30.1±6.2	0.0436*
Ht(%)	33.3±3.7	29.4±3.5	0.0145*
K(mEq/l)	4.5±0.5	4.9±0.3	0.0266*
Na(mEq/l)	140±5	138±7	0.4292
Uric acid(mg/dl)	6.0±1.3	6.3±0.9	0.5178
HbA _{1c} (%)	6.5±0.8	6.8±0.7	0.33889
SBP(mmHg)	152±11	140±9	0.0079*
DBP(mmHg)	90±5	84±4	0.0037*
U prot(g/day)	4.4±2.2	2.0±1.2	0.0031*

Data of the monotherapy were those obtained at the end of the treatment. Data of the double therapy were those obtained at the end of the treatment. Asterisk denote statistical significance.

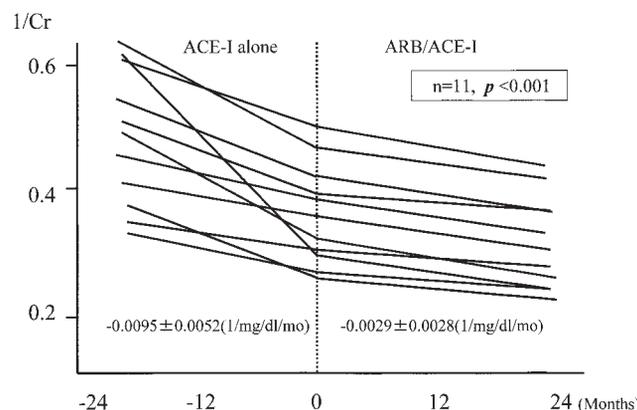


Fig. 2. Changes in the reciprocal Cr concentration of the individual patient before(ACE-I alone) and after the double therapy(ARB/ACE-I)

ACE-I による単剤治療期から二剤併用療法期にかけて 11 例の全例において $1/Cr$ の傾きの緩徐化が観察された(単剤治療期: -0.0095 ± 0.0052 (1/mg/dl/month) vs. 二剤併用療法期: -0.0029 ± 0.0028 (1/mg/dl/month), $n=11$, $p<0.001$)。

考 察

糖尿病性腎症や慢性糸球体腎炎などの慢性進行性腎疾患において、ACE-I と ARB 併用療法の尿蛋白減少に対する相乗効果が示唆されている¹⁰⁻¹²)。しかし、本併用療法の欠点として、高 K 血症や腎性貧血の増悪がみられる可能性が示唆されている¹⁴)。一方、RAS 抑制薬一剤と CCB 併用療法の腎保護作用の相乗効果に関しては、肯定論、否定論があり一致した見解は得られていない^{15,16})。現時点では、腎保護の面では RAS 抑制薬二剤併用が優れているが、副作用の面で不利であることから、CCB と RAS 抑制薬一剤の組み合わせとの間で、その優劣が議論されている。CCB の特異的腎保護作用に関する明白な EBM はないが、その確実な降圧作用を介した腎保護作用を示唆する成績はある⁹)。また、RENAAL 研究では、降圧目標に達するために losartan に併用された降圧薬は CCB が 80%、利尿薬が 84% であることが知られており、CCB が併用療法の一翼を担うべきことは広く認知されつつある⁵)。

今回の臨床研究は、低用量 ACE-I / 低用量 ARB の二剤併用を、低用量 ARB / 低用量 D / CCB の三剤併用療法と比較することが目的であった。本研究で得られた成績は 2 点である。第一に、ARB / D / CCB の三剤併用は、ARB / ACE-I の二剤併用に比較し、同等の尿蛋白減少作用と $1/Cr$ の傾きの緩徐化が確かめられた。第二に、ARB / ACE-I の二剤併用では、高 K 血症と腎性貧血増悪がみられたが、ARB / D / CCB の三剤併用は、これらが認められなかった。

糖尿病性腎症の腎保護目的に、併用療法が選択されることに関しては多くの EBM が異論はない⁹)。Laragh は、降圧薬を RAS 抑制薬(R-drug: ARB, ACE-I, β 遮断薬)と体液減少作用を持つ薬剤(V-drug: 利尿薬, CCB, α 遮断薬)に二分し、確実な降圧には両剤の組み合わせが理想的であることを提唱している^{17,18})。R-drug と V-drug の併用は、レニン依存性と体液量依存性の血圧調節機序をそれぞれ同時に抑制するため、効率よい降圧が得られることが期待される。ARB / ACE-I の組み合わせは両剤ともに R-drug であるのに対し、今回検討した ARB / D /

CCB の組み合わせは、ARB は R-drug、CCB と D は V-drug に属する。前者の作用は後者の存在下に増強されるため、確実な抗蛋白尿作用と $1/Cr$ の傾きの緩徐化に結びついたと解釈され、理論的にも適切な組み合わせと思われる。

RAS 抑制薬は副作用としてアルドステロン抑制作用を介した高 K 血症が知られている¹⁴)。また、RAS 抑制薬により腎性貧血の増悪をみることもよく知られている。さらに、ARB / ACE-I の二剤併用は、単剤に比べこれらの副作用が助長される可能性が示唆されている^{10-12,19})。今回の検討では、ARB / D / CCB 三剤併用では ACE-I / ARB 二剤併用時にみられた高 K 血症と貧血増悪が認められなかった。この理由としては、三剤併用では RAS 抑制薬としての ARB が単剤、かつ少量であったため、利尿薬追加による低 K 血症傾向によるため、と推定された。

降圧療法は長期間にわたって行われるものである。したがって、確実な主作用(降圧作用)と可能な限り少ない副作用が必須条件となる。併用療法を取り入れると、一剤の投与量は減量するが、降圧作用は相乗あるいは相加効果が期待しえ、一方で一剤の投与量が少なくなるため、副作用の発現を減少しうるメリットがある。

以上、低用量 ARB / 低用量 D / CCB の三剤併用療法は、低用量 ARB / 低用量 ACE-I の二剤併用療法と同等な尿蛋白減少効果、腎機能保持作用を有することが示唆された。また、前者は後者に比べ貧血増悪や血清 K 濃度上昇を認めないことから、腎機能が中等度低下した糖尿病性腎症には推奨される降圧療法であることが示唆された。

本論文の主旨は、第 25 回日本高血圧学会総会(2002 年 10 月、東京)で発表した。

文 献

1. 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況(2000 年 12 月 31 日現在), 日本透析医学会, 2001
2. 日本高血圧学会治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン. 2000
3. American Diabetic Association. Diabetic Nephropathy. Diabetes Care 2002 ; 25 : s85-9.
4. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001 ; 345 : 851-60.
5. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z,

- Shahinfar S. Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 861-9.
6. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 870-8.
 7. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rhode RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1456-62.
 8. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. Blood pressure and end stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 13-8.
 9. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliot 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 Committee Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 : 646-61.
 10. Russo D, Minutolo R, Pisani A, Esposito R, Signoriello G, Audreucci M, Balletta MM. Co-administration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : 18-25.
 11. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME. Randomised controlled trial of dual blockade of renin angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes : the Candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Brit Med J* 2000 ; 321 : 1440-4.
 12. 栗山 哲, 友成治夫, 阿部 文, 川村仁美, 細谷龍男. 2型糖尿病性腎症に対する ACE-I と ARB, CCB と ARB 併用の臨床効果 (Abstract). *日腎会誌* 2001 ; 43 : 201.
 13. Mitch WE, Walser M, Buffington GA, Lemann J Jr. A simple method of estimating progression of chronic renal failure. *Lancet* 1976 ; 18 : 1326-8.
 14. Bakris GL, Siomos M, Richardson D, Janssen I, Bolton WK, Hebert L, Agarwal R, Catazaro D. ACE inhibitor or angiotensin receptor blockade : impact on potassium in renal failure. VAL-K study group. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 2084-92.
 15. Shigihara T, Sato A, Hayashi K, Saruta T. Effect of combination therapy of angiotensin converting enzyme inhibitor plus calcium channel blocker on urinary albumin excretion in hypertensive microalbuminuric patients with type II diabetes. *Hypertens Res* 2000 ; 23 : 219-26.
 16. Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, McMahan FG. Effect of ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998 ; 54 : 1283-9.
 17. Laragh JH. Abstract, cloning summary, and table of contents for Laragh's 24 lessons in pathophysiology and 12 clinical pearls for treating hypertension. *Am J Hypertens* 2001 ; 14 : 1173-7.
 18. Laragh JH. Renin system analysis defines the special value of combination antihypertensive therapy using an antirenin agent (CEI) with a long-acting calcium channel blocker (CCB). *Am J Hypertens* 1998 ; 11 : 170-4s.
 19. Hebert LA, Falkenhain ME, Nahman NS, Cosio FG, O'Dorisio TM. Combination ACE inhibitor and angiotensin II antagonist therapy in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 1999 ; 19 : 1-6.