

特集：糖尿病性腎症

糖尿病性腎症治療における RAS 阻害薬の新展開

伊藤 貞嘉

はじめに

Brenner ら¹⁾の hyperfiltration theory から始まる糖尿病性腎症の基礎的研究により, ACE 阻害薬の腎保護作用が理論的に確立された。1985年に Taguma ら²⁾は, ACE 阻害薬が糖尿病性腎症患者で尿蛋白を減少させることを報告し, Lewis ら³⁾の 1 型糖尿病を対象とした大規模臨床試験で, 糖尿病性腎症における ACE 阻害薬の有用性が確立された。2001 年には 2 型糖尿病性腎症を対象とした臨床試験により, アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) が微量アルブミン尿期および顕性腎症のどちらにおいても有効であることが示された⁴⁻⁶⁾。こうして, 糖尿病性腎症におけるレニン・アンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬の地位は確立した。最近では, RAS 阻害薬同士の併用や用量の問題, 人種間による反応性の違いの問題などが検討され, さらに,

日本人におけるエビデンスも蓄積されつつある。

腎症発症の抑制

図 1 に, 糖尿病性腎症の病期と各病期において RAS 阻害薬の効果を検討した, または現在進行中の試験を示す。微量アルブミン尿期から顕性腎症期に至る RAS 阻害薬の有効性が多くの大規模臨床試験の成績から明らかである。一方, RAS 阻害薬が微量アルブミン尿の発症を抑制するかについて, 結果の出ている試験は, ACE 阻害薬を用いた BENEDICT (Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trials)⁷⁾ 試験のみである。ACE 阻害薬は Ca 拮抗薬またはプラセボ群と比較して, 微量アルブミン尿の発症を有意に抑制していた。Ca 拮抗薬の verapamil はアルブミン尿の発症を抑制しなかった。また, 現在欧州で ROAD-

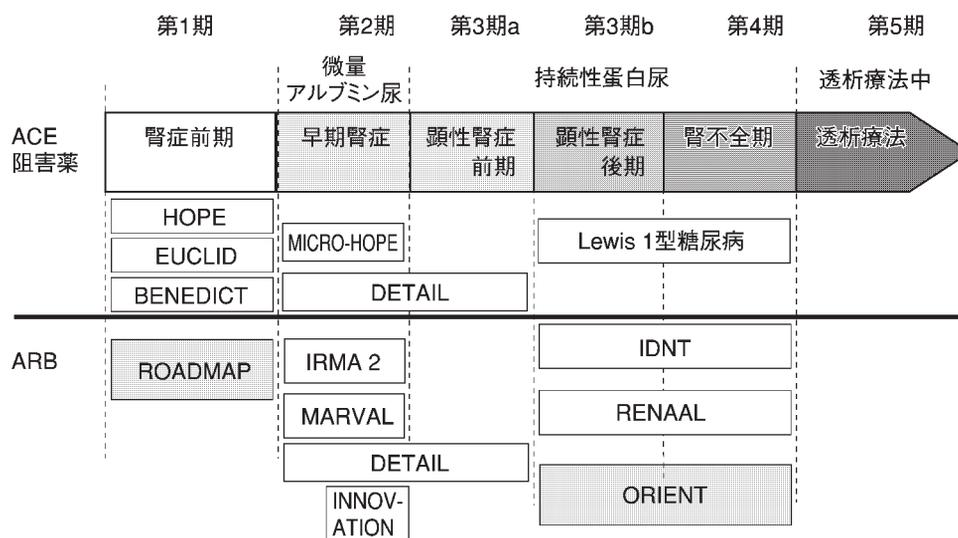


図 1 糖尿病性腎症の病期と RAS 阻害薬の臨床試験

New findings with RAS inhibitors in diabetic nephropathy

東北大学大学院医学系研究科 内科病態学講座腎・高血圧・内分泌学分野

表 1 心・腎イベント発症率

	Crude risk (95 %CI)	補正リスク	
		Model 1	Model 2
AER の 50 %減少			
達成群	0.38(0.16~0.91)	0.47(0.17~0.98)	0.41(0.15~0.96)
非達成群	1.00(reference)	1.00(reference)	1.00(reference)
糖尿病腎症の病期			
寛解(正常)	0.30(0.09~0.98)	0.27(0.08~0.91)	0.25(0.07~0.87)
変化無し	1.00(reference)	1.00(reference)	1.00(reference)
進行	2.31(1.06~5.07)	2.45(1.06~5.65)	2.55(1.04~6.30)

Model 1 : 性, 年齢, 初期の AER, 心血管病の既往で補正

Model 2 : 性, 年齢, 初期の AER, 心血管病の既往, 喫煙, HbA1c, TC, TG, HDL, SBP, DBP, RAS 阻害薬の使用, 高脂血症薬と BMI で補正

(文献 10 より引用)

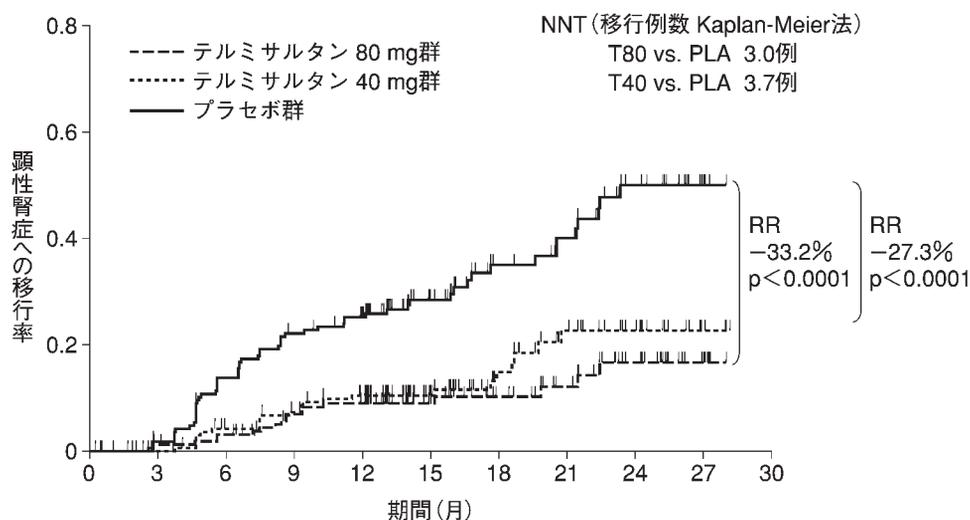


図 2 顕性腎症への移行率

MAP(Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention Study)試験が進行中で, 約5千人が登録されている⁸⁾。

日本人でのエビデンス

最近, 日本人における糖尿病性腎症の臨床研究の成績が報告されている。Araki ら^{9,10)}は微量アルブミン尿期の糖尿病性腎症患者216例を6年間追跡調査し, 約50%で正常アルブミン尿に寛解したと報告した。寛解に寄与する因子としては, 血糖, 血圧の管理とともにRAS阻害薬の使用があげられる。さらに, 正常アルブミン尿へ寛解した群での腎イベントまたは心血管イベントの発症は, 病期が変化しなかった群と比較して75%もの抑制がみられたのに対し, 病期が進行した群では2.5倍以上のイベント発症率

であった(表1)。これらの成績は欧米でこれまで示されていた試験と一致するものであった。すなわち, RENAAL(Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan)研究やLIFE(Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension)研究において, 尿アルブミン排泄量が減少するほどイベントの発症が低下することが示されている^{11,12)}。

INOVAION(INcipieNt to OVert : Angiotensin II receptor blocker, Telmisartan, Investigation On type II diabetic Nephropathy study)は, 尿中アルブミン排泄量で100~300 mg/gCrを有する, 微量アルブミン尿のなかでも進行した群を対象に, テルミサルタン40 mg/日と80 mg/日の効果をプラセボと比較検討したものである¹³⁾。高血圧患者のみならず正常血圧患者も含まれた。プラセボ群では約50%の症例が顕性腎症に移行したが, テルミサルタン40

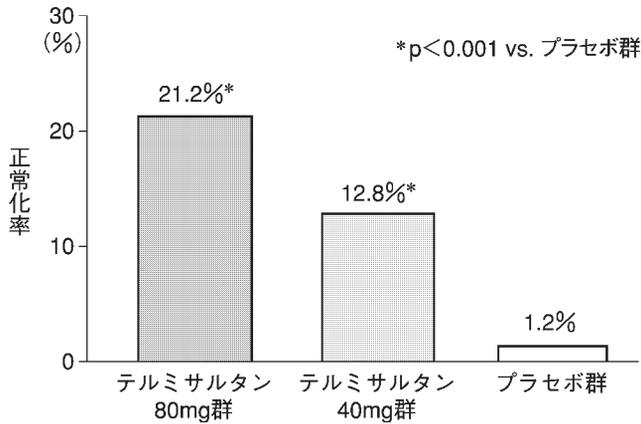


図3 尿中アルブミン/クレアチニン比の正常化率(最終観察時) (文献13より引用)

mg/日では約20%に抑制され(NNT3.7), 80 mg/日ではさらに10%台まで(NNT3.0)低下した(図2)。さらに, 微量アルブミン尿から正常アルブミン尿へ寛解したのは, プラセボ群では1.2%にすぎなかったがテルミサルタン80 mg群では21.2%であった(図3)。

RENAAL研究は顕性腎症を対象にロサルタンの効果を検討したもので, 日本からも約100症例が登録された。最近, アジア人と日本人の症例においてサブ解析が発表された。その結果, アジア人, とりわけ日本人でのロサルタンの有用性が示された¹⁴⁾(表2)。この成績は, INNOVATIONでのNNTが非常に小さかったことに一致する。現在, 顕性腎症を対象にしたオルメサルタンの有効性を検討するORIENT(Omesartan Reducing Incidence of Endstage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial)¹⁵⁾試験が日本と香港の共同研究として進行中である。

RAS 阻害薬の用量と併用療法

以前からRAS阻害薬の降圧効果に関する用量と尿蛋白減少作用に関する用量には乖離がみられている。最近, きわめて高い用量のARBが降圧作用を超えて尿蛋白を減少させることが報告されている¹⁶⁾。尿アルブミンの減少が心・腎イベントの減少に密接に関与することを考えると, RAS阻害薬の用量設定は血圧レベルではなく, 尿アルブミンを指標として行われるべきと考えられる。

ACE阻害薬とARBの併用も一般的となってきたが, どのような用量の併用が良いかはまだよく知られていない。当初の研究においては, 最大量のACE阻害薬にARBを上乗せすると, 血圧も尿蛋白もさらに低下すると

表2 RENAAL試験におけるNNT

全体	(n=1,513)	28
アジア人	(n=252)	8
日本人	(n=96)	6.5

複合1次エンドポイント: 血清

Cr値倍増, 末期腎不全, 死亡

報告されている¹⁷⁾。その後, ACE阻害薬の用量を半量にしてARBを加えた場合と, ACE阻害薬を最大まで増量させた場合では同じ効果が得られたことが報告された¹⁸⁾。一方, ACE阻害薬またはARBで治療されている患者で, それぞれの用量を1/2にして他方の薬剤を併用すると, 血圧には変化はなかったが尿蛋白が減少したとする報告もある¹⁹⁾。

Ogawaら²⁰⁾は100~300 mg/gCrの微量アルブミン尿患者を, ACE阻害薬またはARBの初期用量で1年間治療し, 2年目は同じ薬剤の増量, または他方の薬剤を併用する試験を行った。血圧を同様にコントロールする群としてCa拮抗薬を初期用量から増量した。血圧はどの群も130/80 mmHgにコントロールされた。図4に示すように, 尿アルブミン排泄量はCa拮抗薬群では変化がなく, RAS阻害薬で減少するが, 特に, 併用群とARB増量群で効果が大きかった。さらに重要なことは, 試験終了時の血圧と尿アルブミン排泄量の間関係をみると, 血圧が低いほどアルブミン排泄量が低下していたが, Ca拮抗薬はこの関係が上方にシフトしていた(図5)。これらの成績は, ガイドラインでの基準, すなわちRASの十分な抑制と厳格な血圧の管理を遂行することの重要性を支持するものである。

RAS 阻害薬の腎保護の機序

RAS阻害薬の腎保護効果は, 糸球体内圧の低下や線維化の抑制によることが以前より知られている。最近では, RAS阻害薬が間質血流を改善することや, 酸素消費効率の改善により組織の虚血を改善させることが実験的に明らかとなった²¹⁾。さらに, 糖尿病では腎内酸化ストレスが亢進しており, その原因の一つに一酸化窒素合成酵素(NOS)のアンカップリングにより, 本来一酸化窒素を合成すべきNOSが活性酸素を産生してしまう現象がある。実験的にRAS阻害薬がこのアンカップリングを抑制して, 酸化ストレスを抑制することが示されている²²⁾。

最近臨床でも, ARBが尿アルブミン排泄量を減少させるとともに, 尿中の酸化ストレスマーカーも減少させるこ

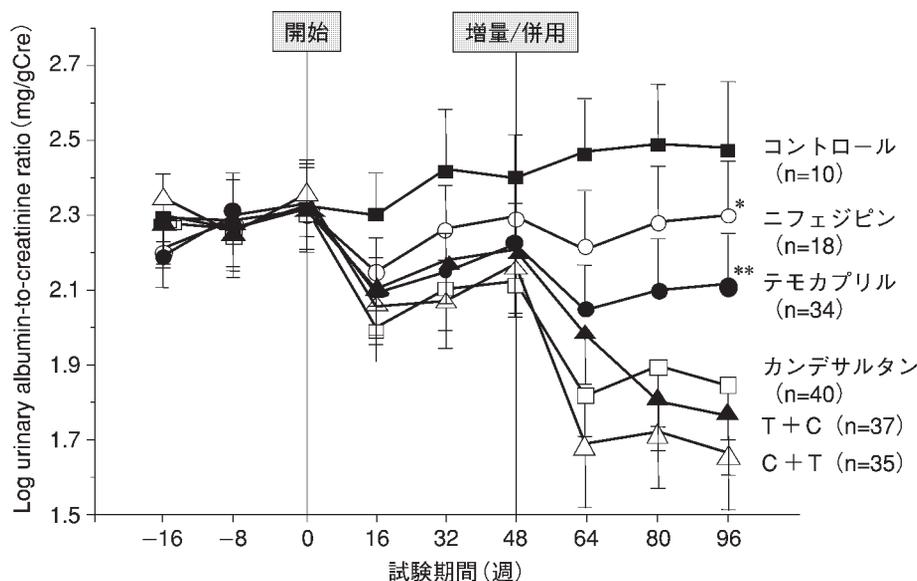


図 4 各治療群における尿中アルブミン排泄量の変化(文献 20 より引用)
T+C: テモカプリル+カンデサルタン, C+T: カンデサルタン+テモカプリル

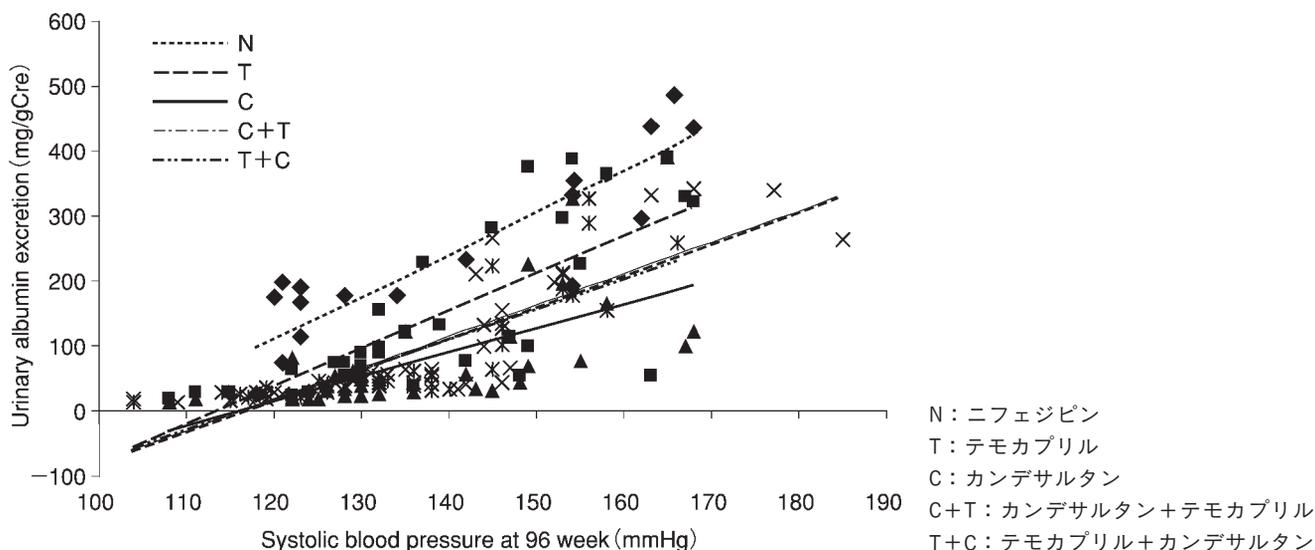


図 5 最終(96週)血圧と尿アルブミン排泄量の相関(文献 20 より引用)

とが報告されている²³⁾。この ARB の効果はすでに ACE 阻害薬が投与されていても同様に認められた。さらに、尿中酸化ストレスの減少とアルブミンの減少が相関し、かつ、ベースラインの尿中酸化ストレスが高いほど ARB の効果が大きかった(図 6)。このことは、ARB の効果の一部に酸化ストレスの抑制が関与していることを示唆する。

アルドステロン

アルドステロンは血圧やナトリウム再吸収作用とは独立

した、直接の血管や臓器傷害作用があることが実験的に知られている²⁴⁾。RAS 阻害薬を投与するといったん血漿アルドステロン濃度は低下するが、再び上昇してくるアルドステロンブレイクスルーが約 50%にみられる。このような症例にスピロラク톤を投与すると、尿アルブミンが減少することが報告されている^{25,26)}。用量は 25 mg と少ない量で十分であった。ただし、アルドステロン拮抗薬は高カリウム血症を起こすことがあるため、一般の治療としては勧められない。

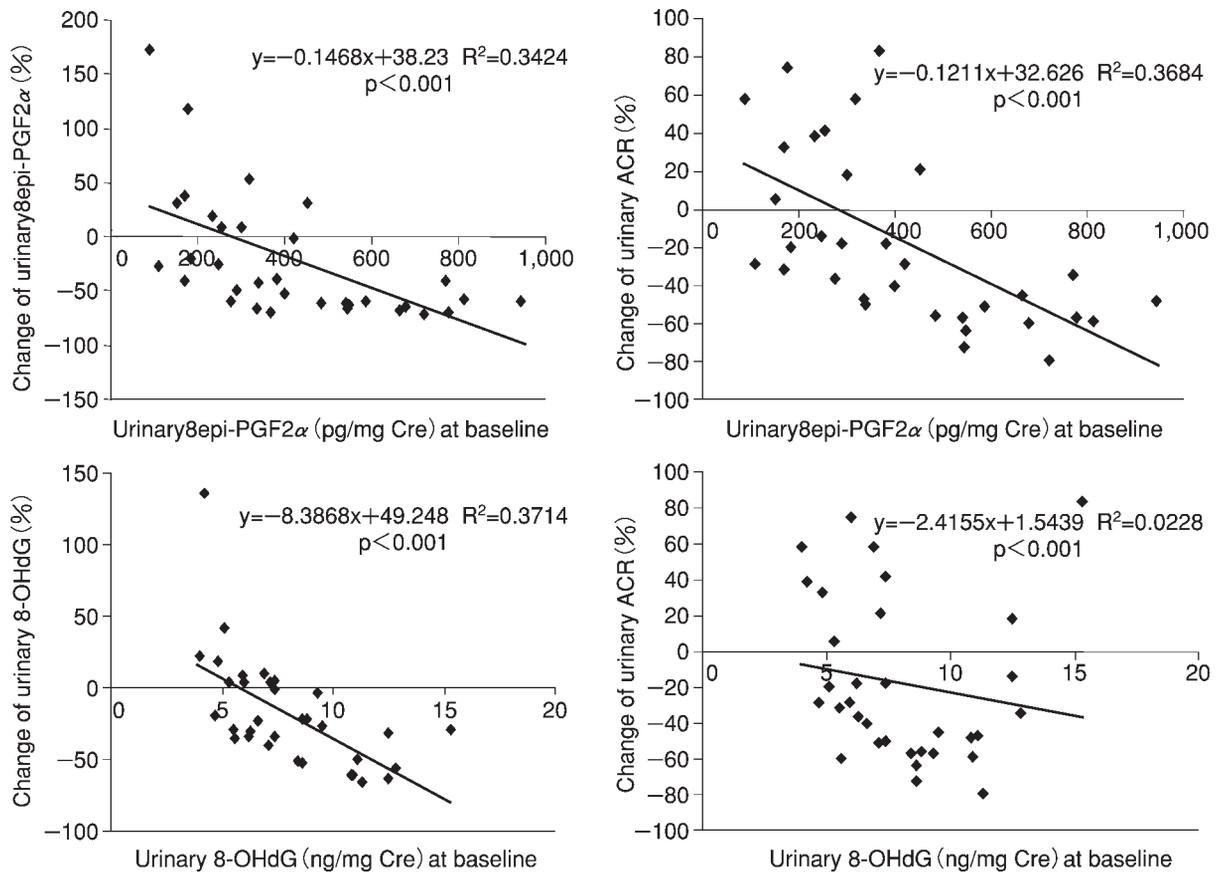


図 6 ベースラインの尿中酸化ストレスマーカーと ARB による変化の関係(文献 23 より引用)

レニン阻害薬

ヒトの血中に存在するレニンの約 90% は不活性型レニン(プロレニン)であり、活性型はわずか 10% にすぎない。糖尿病ではプロレニンが増加し、そのレベルと臓器障害が相関することが示されている。最近、プロレニン受容体の存在が明らかとなった。プロレニンが組織にある受容体と結合すると、プロレニンに構造変化が起こり、それまで覆われていた活性中心が露出されることにより、アンジオテンシノーゲンがアンジオテンシン I に変換される²⁷⁾。また、アンジオテンシン I の変換とは無関係に、プロレニンが受容体に結合すること自体が細胞内の情報伝達を介して、糖尿病性腎症の発症進展に関与するとの実験的成績が得られている。今後の進展が期待できる。

文 献

1. Brenner BM, Humes HD. Mechanics of glomerular ultrafiltration. *N Engl J Med* 1977; 297(3): 148-154.
2. Taguma Y, Kitamoto Y, Futaki G, Ueda H, Monma H,

Ishizaki M, Takahashi H, Sekino H, Sasaki Y. Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. *N Engl J Med* 1985; 313(26): 1617-1620.

3. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329(20): 1456-1462.
4. 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 Engl J Med* 2001; 345(12): 861-869.
5. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 870-878.
6. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy

- due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 ; 345(12) : 851-860.
7. Ruggenenti P, Fassì A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G ; Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004 ; 351(19) : 1941-1951.
 8. Haller H, Viberti GC, Mimran A, Remuzzi G, Rabelink AJ, Ritz E, Rump LC, Ruilope LM, Katayama S, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A. Preventing microalbuminuria in patients with diabetes : rationale and design of the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. *J Hypertens* 2006 ; 24(2) : 403-408.
 9. Araki S, Haneda M, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Kashiwagi A, Koya D. Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005 ; 54(10) : 2983-2987.
 10. Araki S, Haneda M, Koya D, Hidaka H, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Chin-Kanasaki M, Uzu T, Kashiwagi A. Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2007 ; 56(6) : 1727-1730.
 11. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004 ; 110(8) : 921-927.
 12. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlof B, Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wan Y. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients : losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005 ; 45(2) : 198-202.
 13. 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* (In Press)
 14. Kurokawa K, Chan JC, Cooper ME, Keane WF, Shahinfar S, Zhang Z. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade and renal disease in patients with type 2 diabetes : a subanalysis of Japanese patients from the RENAAL study. *Clin Exp Nephrol* 2006 ; 10(3) : 193-200.
 15. Imai E, Ito S, Haneda M, Chan JC, Makino H ; ORIENT Investigators. Olmesartan reducing incidence of endstage renal disease in diabetic nephropathy trial (ORIENT) : rationale and study design. *Hypertens Res* 2006 ; 29(9) : 703-709.
 16. Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, Boomsma F, Parving HH. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005 ; 68(3) : 1190-1198.
 17. 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. *BMJ* 2000 ; 321(7274) : 1440-1444.
 18. Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST, Poulsen SH, Eiskjaer H, Hansen KW, Helleberg K, Mogensen CE. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes : the CALM II study. *Diabetes Care* 2005 ; 28(2) : 273-277.
 19. Fujisawa T, Ikegami H, Ono M, Nishino M, Noso S, Kawabata Y, Ogihara T. Combination of half doses of angiotensin type I receptor antagonist and angiotensin-converting enzyme inhibitor in diabetic nephropathy. *Am J Hypertens* 2005 ; 18(1) : 13-17.
 20. Ogawa S, Takeuchi K, Mori T, Nako K, Tsubono Y, Ito S. Effects of monotherapy of temocapril or candesartan with dose increments or combination therapy with both drugs on the suppression of diabetic nephropathy. *Hypertens Res* 2007 ; 30 : 325-334.
 21. Welch WJ. Intrarenal oxygen and hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006 ; 33(10) : 1002-1005.
 22. Satoh M, Fujimoto S, Haruna Y, Arakawa S, Horiike H, Komai N, Sasaki T, Tsujioka K, Makino H, Kashihara N. NAD(P)H oxidase and uncoupled nitric oxide synthase are major sources of glomerular superoxide in rats with experimental diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005 ; 288(6) : F1144-1152.
 23. Ogawa S, Mori T, Nako K, Kato T, Takeuchi K, Ito S. Angiotensin II type 1 receptor blockers reduce urinary oxidative stress markers in hypertensive diabetic nephropathy. *Hypertension* 2006 ; 47(4) : 699-705.
 24. Funder JW. Minireview : aldosterone and the cardiovascular system : genomic and nongenomic effects. *Endocrinology* 2006 ; 147(12) : 5564-5567.
 25. Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003 ; 41(1) : 64-68.
 26. Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM, Boomsma F, Parving HH. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy : a randomized, double-masked, cross-over study. *Diabetes Care* 2005 ; 28(9) : 2106-2112.
 27. Ichihara A, Kaneshiro Y, Suzuki F. Prorenin receptor blockers : effects on cardiovascular complications of diabetes and hypertension. *Expert Opin Investig Drugs* 2006 ; 15(10) : 1137-1139.