

# 高血圧患者の尿中マーカーに対するアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) イルベサルタンの効果

木村 庄吾<sup>\*1,2</sup> 関谷-曾我由夏<sup>\*2</sup> 加藤由貴<sup>\*1</sup> 水谷 真<sup>\*1</sup>  
大橋 宏重<sup>\*3</sup>

Effect of the angiotensin II receptor antagonist (ARB), Irbesartan,  
on urinary markers in hypertensive patients

Shogo KIMURA<sup>\*1,2</sup>, Yuka SEKIYA-SOGA<sup>\*2</sup>, Yuki KATO<sup>\*1</sup>, Makoto MIZUTANI<sup>\*1</sup>, and Hiroshige OHASHI<sup>\*3</sup>

<sup>\*1</sup>Department of Nephrology, Handa City Hospital, Aichi,

<sup>\*2</sup>Department of Internal Medicine, Chuno Kosei Hospital,

<sup>\*3</sup>Department of Nephrology, Murakami Memorial Hospital, Asahi University, Gifu, Japan

## 要 旨

**目 的**：高血圧患者の尿中マーカーに対するアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB), イルベサルタン (Irb) の効果を検討した。

**対象と方法**：12 か月間前向き観察研究が可能であった 1) 新規群 33 例：降圧薬未投与患者に対して Irb100mg を投与, 2) 切り替え群 33 例：ARB 投与患者に対して Irb に切り替え投与, 3) 切り替えなし群 21 例；Irb に切り替えを行わなかった患者の合計 87 例を対象とした。測定項目は身長, 体重, SBP と DPB, 臨床パラメーター, 尿蛋白/Cr 換算値 (UPC), 尿中マーカー (L-FABP, NAG,  $\alpha_1$ -MG,  $\beta_2$ -MG) とし, 開始時・12 週・24 週・48 週で測定した。また臨床パラメーター, UPC と尿中マーカーで開始時からの変化量 ( $\Delta$ ) を検討した。

**結 果**：降圧は, Irb 投与群 (新規群と切り替え群), 切り替えなし群とも群内比較は低下傾向を示したが, 統計学的有意差はなかった。尿中 L-FABP ( $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ ) は治療群別で, 新規群は 13.2→8.9, 13.2→10.2 と投与 24・48 週後で有意な低下 ( $p < 0.01$ ), 切り替え群は 19.5→10.1 と投与 48 週後で有意な低下 ( $p < 0.01$ ), 切り替えなし群で 9.6→8.3, 8.1, 6.2 と有意な低下 ( $p < 0.01$ ) を認めた。変化量は Irb 投与群で大きかった。UPC は Irb 投与群で低下を認めた ( $p < 0.05$ )。その他尿中マーカーは有意差を認めなかった。 $\Delta$ 尿中 L-FABP と  $\Delta$ UPC は全例, Irb 投与群で正の相関 ( $r = 0.25 \sim 0.57, p < 0.05$ ) を示すも, 切り替えなし群は示さなかった。全例で  $\Delta$ UPC は  $\Delta$ SBP と  $\Delta$ DBP と正の相関を示した ( $r = 0.23 \sim 0.57, p < 0.05$ )。

**結 語**：日常診療において Irb を含めた ARB を用いて, 尿中 L-FABP 値を血圧, 尿蛋白/Cr 換算値とともに管理を行うことが重要であると考えられた。

**Purpose** : We examined the effect of the angiotensin II receptor antagonist (ARB), irbesartan (Irb), on urinary markers in hypertensive patients.

**Subjects and methods** : We evaluated 87 patients in a 12-month prospective study : Group 1) 33 patients who were newly administered Irb (100 mg) ; Group 2) 33 patients who were switched to Irb ; and Group 3) 21 patients who did not undergo change to pre-existing Irb administration. Height, weight, systolic and diastolic blood pressure, clinical parameters, urine protein : creatinine ratio (UPC), and urinary markers [liver-type fatty acid binding protein (L-FABP), N-acetyl- $\beta$ -d-glucosaminidase,  $\alpha_1$ -microglobulin, and  $\beta_2$ -microglobulin] were mea-

sured at the baseline and at 12, 24, and 48 weeks. We examined changes in the clinical parameters, UPC, and urinary markers from the baseline.

**Results** : A tendency toward hypotension was observed in all groups (group newly administered Irb, group switched to Irb, and group without changes to Irb), but the difference was not statistically significant. Urinary L-FABP concentration ( $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ ) decreased from 13.2→8.9 and 13.2→10.2 at 24 and 48 weeks, respectively, after administration ( $p<0.01$ ) in the group newly administered Irb, from 19.5→10.1 at 48 weeks after administration ( $p<0.01$ ) in the switched group, and from 9.6→8.3, 8.1, and 6.2 ( $p<0.01$ ) in the group without changes to Irb. Changes in the Irb-administered groups were readily apparent. UPC decreased in the Irb-administered groups ( $p<0.05$ ), but there were no significant differences in the other urinary markers. Changes in urinary L-FABP and UPC were positively correlated in all cases of the Irb-administered groups ( $r=0.25\sim0.57$ ,  $p<0.05$ ), but were not positively correlated in the group without changes to Irb administration. The change in UPC was positively correlated with changes in systolic and diastolic blood pressure in all cases ( $r=0.23\sim0.57$ ,  $p<0.05$ ).

**Conclusion** : It was concluded that the urinary L-FABP level, blood pressure, and UPC of hypertensive patients should be managed in daily practice using an ARB, including Irb.

Jpn J Nephrol 2016 ; 58 : 104-113.

**Key words** : irbesartan, urinary L-FABP, hypertensive patient

## はじめに

慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)は、末期腎不全、心血管疾患を引き起こすリスクが高く、国民の健康を脅かしており、世界的にも末期腎不全(ESKD)による透析患者の増加につながっているため医療経済上も大きな問題である。また、日本の成人人口の約13%、1,330万人がCKD患者であり、糖尿病や高血圧などの生活習慣病が背景因子となって発症するCKDが多い<sup>1)</sup>。CKDに対する降圧治療は、アンジオテンシンII(ATII)受容体拮抗薬(ARB)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)が第一選択薬として推奨され、世界各国で繁用されている。国内の高血圧治療ガイドライン2014<sup>2)</sup>やCKD診療ガイドライン2013<sup>3)</sup>においても、ARBがCKD、糖尿病合併高血圧治療の第一選択薬としての地位を確立している。治療には厳格な降圧(130/80mmHg未満)と腎保護効果の両方が求められており、現在、その評価においては尿中アルブミン、尿蛋白の減少、正常化が一般的である<sup>4,5)</sup>。

近年、liver-type fatty acid binding protein (L-FABP)は腎臓の近位尿細管に存在する脂肪酸結合蛋白であると報告され、腎障害が進行する前に生じる尿細管周囲の虚血や酸化ストレスによって尿中に排泄される尿中バイオマーカーとして注目されている<sup>6,7)</sup>。糖尿病性腎症患者における尿中L-FABPが、アルブミン尿の程度や腎機能予後に相関していることや、急性腎障害(AKI)の早期判別、疾患進行予後予測に有用とされるバイオマーカーである<sup>8~10)</sup>。ただし、CKDのバイオマーカーとして尿中L-FABPを含めた尿中マーカーの実地診療での評価・報告はまだ少なく、十分な

エビデンスがあるとは言えないのが現状である。

そこで今回われわれは、糖尿病非合併高血圧患者を対象とし、ARBのなかでもIrbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study (IRMA-2)<sup>11)</sup>やIrbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)<sup>12)</sup>などで腎保護のエビデンスが報告されているイルベサルタンを使用し、また他ARB使用で十分な降圧効果が得られない患者においてイルベサルタンへの切り替えを行い、血圧の推移と腎機能障害の改善度を含めた尿L-FABPをはじめとする各種尿中マーカーにおける臨床的意義を検討した。

## 対象と方法

中濃厚生病院を受診した20歳以上の糖尿病非合併高血圧患者で、本人から同意が得られた患者100例を対象に、12カ月前向き観察研究を施行した。除外基準は、重度な肝機能障害(ASTまたはALTが正常値上限の3倍を超える)の患者、血清Kが正常値範囲内でない患者、妊娠・授乳、またはそれらの予定・可能性のある患者、試験薬に対するアレルギー既往歴を有する患者、そのほか医師が不適当であると判断した患者とした。本研究はUMIN臨床試験登録システム(UMIN000011728)に登録のうえ、実施施設の倫理委員会で承認を得て実施した(承認番号85)。

試験薬剤および投与方法は、1)ARBもしくはACEI未投与の高血圧患者に対して、イルベサルタン100mgを投与し、高血圧治療ガイドライン2014<sup>2)</sup>に基づき、状況をみながら200mgまで増量可とした。2)ARBもしくはACEI投与中の高血圧患者に対して、ARBに対する等価換算用量のイ

ルベサルタンに切り替えた。目標血圧に達しなかった場合、200mg まで適宜増量可とした。降圧薬の切り替え時には wash-out 期間は設けず直接切り替えた。3) イルベサルタンに切り替えを行わなかった高血圧患者に対して、目標血圧に達しなかった場合、各薬剤の最大投与量まで適宜増量可とした。なお試験期間中は 1) を“新規群”，2) を“切り替え群”，3) を“切り替えなし群”と表記し，ARB 以外の処方変更は原則としてしないこととした。ARB に対する等価換算用量は，ロサルタン 25mg・50mg・100mg をイルベサルタン 50mg・100mg・200mg に，カンデサルタン 4mg・8mg・12mg をイルベサルタン 50mg・100mg・200mg に，バルサルタン 40mg・80mg・160mg をイルベサルタン 50mg・100mg・200mg に，オルメサルタン 10mg・20mg・40mg をイルベサルタン 50mg・100mg・200mg に，テルミサルタン 20mg・40mg・80mg をイルベサルタン 50mg・100mg・200mg にそれぞれ変更した。

臨床パラメータの検討として，投与もしくは切り替え前・12 週・24 週・48 週時点の 4 ポイントを必須とし実施した。身長，体重，外来収縮期血圧，外来拡張期血圧，一般血液生化学検査として総蛋白，Alb，AST，ALT，尿酸，BUN，Cr，Na，K，Cl，Ca，IP，T-Cho，HDL-C，LDL-C，血糖，HbA1c，RBC，Hb，Ht，WBC，Plt，尿検査として尿蛋白/Cr 換算値，尿中 L-FABP，尿中 NAG，尿中  $\alpha_1$ -MG，尿中  $\beta_2$ -MG，尿中 Na，尿中 K，尿浸透圧，尿中 Cr，尿中 BUN を測定した。中止基準は血清 Cr の倍化およびその他医師が不適と判断した場合とした。また投与前からの変化量について，各臨床パラメーター間で有意な相関性があるかを検討した。変化量( $\Delta$ )の算出式は、 $\Delta$ (各評価項目) = (投与後評価項目値) - (投与前評価項目値) とし，12 週，24 週，48 週それぞれにおいて評価した。

各測定項目の値は，平均  $\pm$  標準偏差(mean  $\pm$  SD) で表記した。相関の解析に関しパラメトリックデータは Pearson 法，ノンパラメトリックデータは Spearman 法を用いた。各群内および群間の比較はノンパラメトリック検定を行い，Wilcoxon 符号付順位検定および Mann-Whitney's U-test を実施，多重比較補正には Bonferroni 法を用いた。有意差は  $p < 0.05$  とした。統計解析ソフトとして SPSS ver.21.0 (International Business Machines Corp, Armonk, New York, USA) を使用した。

## 結 果

### 1. 臨床背景 (Table)

対象症例は，同意を得られた 100 例のうち 12 カ月間経過を観察できた 87 例(男性 52 例，女性 35 例，平均  $60.0 \pm 16.5$  歳)で，未治療高血圧症例が 33 例，他 ARB からイルベサルタンへ切り替えた症例が 33 例(カンデサルタン 11 例，バルサルタン 11 例，オルメサルタン 4 例，テルミサルタン 4 例，ロサルタン 3 例)，イルベサルタンに切り替えを行わなかった症例が 21 例(カンデサルタン 8 例，バルサルタン 7 例，オルメサルタン 3 例，テルミサルタン 3 例)であった。試験期間中のイルベサルタン投与量は 100mg であった。投与前の身長，体重，外来収縮期血圧(SBP)，外来拡張期血圧(DBP)，総蛋白，Alb，AST，ALT，尿酸，BUN，Cr，Na，K，Cl，Ca，IP，T-Cho，HDL-C，LDL-C，血糖，HbA1c，RBC，Hb，Ht，WBC，Plt，尿検査として尿蛋白/Cr 換算値，尿中 L-FABP，尿中 NAG，尿中  $\alpha_1$ -MG，尿中  $\beta_2$ -MG，尿中 Na，尿中 K，尿浸透圧，尿中 Cr，尿中 BUN の結果を Table に示す。患者背景，尿・血液・生化学検査では各群間で有意差を認めなかった。

### 2. 投与前後の収縮期および拡張期血圧の推移

治療群別の群内比較は，SBP は新規群で 129.6，124.6，122.6，123.4mmHg，切り替え群で 133.3，136.3，131.7，136.6mmHg，切り替えなし群で 141.2，137.6，133.9，135.8mmHg と 3 群とも低下傾向を示すも統計学的有意差は認めなかった( $p = 0.11 \sim 1.0$ )。また DBP の群内比較は，新規群で 76.2，75.0，72.2，74.9mmHg，切り替え群で 77.2，81.0，79.3，80.0mmHg，切り替えなし群で 83.2，79.6，76.7，79.4mmHg と 3 群とも有意差を認めなかった( $p = 0.09 \sim 1.0$ ) (Fig. 1a,b)。

### 3. 尿中 L-FABP の推移

治療群別では，新規群は 13.2，12.2，8.9，10.2  $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$  と投与前に比して投与 24 週後・48 週後で有意な低下( $p < 0.01$ )を認め，切り替え群は 19.5，16.7，13.7，10.1  $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$  と投与前に比して投与 48 週後で有意な低下( $p < 0.01$ )を認め，切り替えなし群で 9.6，8.3，8.1，6.2  $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$  と投与前に比してすべての測定時で有意な低下( $p < 0.01$ )をそれぞれ認めた (Fig. 2)。

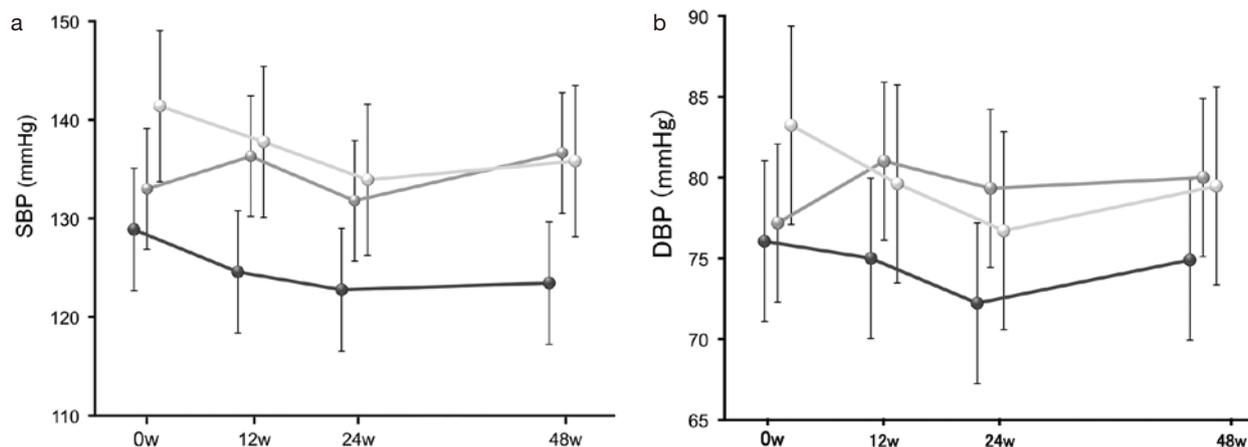
### 4. 各種尿中マーカーの推移

#### 1) 尿蛋白/Cr 換算値

治療群別では，新規群は 0.62，0.38，0.27，0.24  $\text{g/g} \cdot \text{Cr}$  と各測定時で投与前に比して有意な低下を認め( $p < 0.01$ )，切り替え群は 0.77，0.74，0.54，0.68  $\text{g/g} \cdot \text{Cr}$  と投与前に比

**Table. Clinical background**

	Total (n=87)	Group newly administered Irb (n=33)	Switched group (n=33)	Group without changes to Irb (n=21)
Male : female	52 : 35	19 : 14	20 : 13	14 : 7
Age (years)	60.0±16.5	54.5±20.7	62.5±15.1	64.6±8.5
SBP (mmHg)	134.5±9.7	129.6±5.1	133.3±5.9	141.2±11.4
DBP (mmHg)	78.3±14.2	76.2±16.1	77.2±13.4	83.2±11.4
Tp (mg/dL)	7.2±0.5	7.2±0.6	7.1±0.5	7.2±0.5
Alb (mg/dL)	4.1±0.4	4.1±0.4	4.1±0.4	4.2±0.4
AST (U/L)	21.7±7.5	20.4±5.6	22.2±7.2	22.9±10.1
ALT (U/L)	19.8±12.0	16.5±5.8	20.8±13.7	23.6±15.3
UA (mg/dL)	5.9±1.5	5.7±1.5	6.2±1.6	6.0±1.4
BUN (mg/dL)	19.3±8.5	17.7±7.3	21.2±10.3	18.9±6.6
Cr (mg/dL)	1.08±0.6	1.02±0.41	1.16±0.7	1.06±0.61
Na (mEq/L)	140.3±1.9	139.7±2.2	140.8±1.6	140.3±1.6
K (mEq/L)	4.3±0.5	4.2±0.5	4.2±0.5	4.4±0.4
Cl (mEq/L)	105.5±2.8	104.8±3.4	106.2±2.1	105.6±2.4
Ca (mg/dL)	9.1±0.4	9.1±0.4	9.1±0.4	9.2±0.5
P (mg/dL)	3.1±0.6	3.2±0.5	3.1±0.6	3.1±0.6
T-Cho (mg/dL)	194.8±33.4	199.5±34.4	194.2±30.9	188.6±35.8
HDL-C (mg/dL)	55.4±15.8	54.5±13.2	56.9±16.5	54.6±18.9
LDL-C (mg/dL)	112.3±26.6	117.0±24.7	108.8±28.2	110.6±27.1
HbA1c (%)	5.7±0.5	5.6±0.4	5.8±0.6	5.9±0.4
RBC (×10 <sup>4</sup> /μL)	443.2±60.0	446.3±64.8	436.6±59.1	448.5±55.3
Hb (g/dL)	13.5±1.8	13.5±1.8	13.2±1.7	13.8±1.8
Ht (%)	40.0±4.8	39.9±5.1	39.4±4.7	41.0±4.6
WBC (/μL)	5,884.2±1,736.3	5,912.1±1,503.3	5,646.3±1,925.1	6,214.3±1,791.4
Plt (×10 <sup>4</sup> /μL)	20.2±4.9	20.2±4.8	20.2±5.7	20.2±3.7
Urinary protein/Cr (g/g · Cr)	0.62±1.21	0.60±1.09	0.77±1.49	0.4±0.9
Urinary L-FABP (μg/g · Cr)	14.8±27.2	13.4±24.1	19.5±34.6	9.6±16.2
Urinary NAG (U/L)	7.1±5.7	8.4±7.0	6.9±5.4	5.4±2.6
Urinary α <sub>1</sub> -MG (mg/L)	10.1±11.1	10.5±8.9	10.3±12.1	9.3±13.0
Urinary β <sub>2</sub> -MG (μg/L)	1,639.6±5,150.0	1,023.3±2,647.4	2,560.4±7,195.9	1,161.2±4,209.2

**Fig. 1. Transitions of systolic and diastolic blood pressure**

a : Transition of SBP in the treatment groups, b : Transition of DBP in the treatment groups

SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure, Dark grey line : group newly administered Irb, Light grey line : switched group, White line : group without changes to Irb

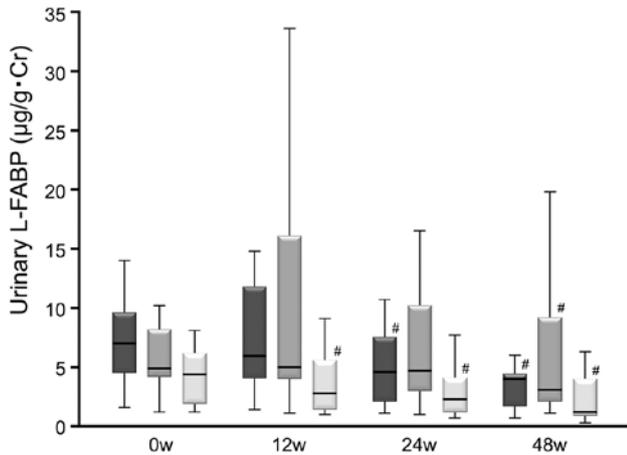


Fig. 2. Trends of urinary L-FABP in the treatment groups

# :  $p < 0.05$ , Dark grey box : group newly administered Irb, Light grey box : switched group, White box : group without changes to Irb

して投与 24 週後で有意な低下を認め ( $p < 0.05$ ), 投与 48 週後では低下傾向を示すも統計学的有意差は認めなかった ( $p = 0.53$ ). 切り替えなし群は 0.39, 0.34, 0.33, 0.32g/g·Cr と, 各測定時ともに低下傾向を示すが統計学的有意差を認めなかった ( $p = 0.19 \sim 1.0$ ) (Fig. 3a)。

## 2) 尿中 NAG

治療群別では, 新規群は 8.3, 5.6, 5.8, 5.3U/L, 切り替え群は 6.9, 7.4, 7.0, 7.7U/L, 切り替えなし群は 5.4, 6.0, 6.3, 6.2U/L と統計学的有意差を認めなかった ( $p = 0.09 \sim 1.0$ ) (Fig. 3b)

## 3) 尿中 $\alpha_1$ -MG

治療群別では, 新規群は 10.2, 10.1, 8.43, 7.15mg/L と各測定時で投与前に比して投与 24 週後に有意な低下を認める ( $p < 0.01$ ) も 48 週後において統計学的有意差は認めなかった ( $p = 0.06$ ). 切り替え群は 10.3, 11.3, 11.6, 11.3mg/L, 切り替えなし群は 9.3, 8.9, 7.9, 7.7mg/L と有意な低下を認めなかった (Fig. 3c)。

## 4) 尿中 $\beta_2$ -MG

治療群別では, 新規群は 1,052.7, 1,593.5, 1,060.3, 1,004.8  $\mu\text{g/L}$ , 切り替え群は 2,560.5, 3,009.8, 1,727.6, 1,033.7  $\mu\text{g/L}$ , 切り替えなし群は 1,161.2, 1,325.1, 1,885.2, 1,232.1  $\mu\text{g/L}$  と統計学的有意差を認めなかった ( $p = 0.23 \sim 1.0$ ) (Fig. 3d)

## 5. 全例での各臨床指標との相関関係

$\Delta$ 尿中 L-FABP は,  $\Delta$ 尿蛋白/Cr 換算値と 12 週 ( $r = 0.37$ ,  $p < 0.01$ , Fig. 4a), 24 週 ( $r = 0.36$ ,  $p < 0.01$ , Fig. 4b), 48 週 ( $r = 0.23$ ,  $p < 0.05$ , Fig. 4c) 時点で正の相関を示した。  $\Delta$ 尿

蛋白/Cr 換算値は, 48 週時点で  $\Delta$ 収縮期血圧 ( $r = 0.24$ ,  $p < 0.01$ ) および  $\Delta$ 拡張期血圧 ( $r = 0.23$ ,  $p < 0.05$ ) で正の相関を示した。

## 6. 治療群別での各臨床指標との相関関係

### 1) 新規群

$\Delta$ 尿中 L-FABP は,  $\Delta$ Cr と 12 週 ( $r = 0.42$ ,  $p < 0.05$ ) 時点で,  $\Delta$ 尿蛋白/Cr 換算値と 12 週 ( $r = 0.44$ ,  $p < 0.01$ ), 24 週 ( $r = 0.47$ ,  $p < 0.01$ ), 48 週 ( $r = 0.16$ ,  $p < 0.05$ ) 時点でそれぞれ正の相関を示した。

### 2) 切り替え群

$\Delta$ 尿中 L-FABP は,  $\Delta$ 尿蛋白/Cr 換算値と 12 週 ( $r = 0.56$ ,  $p < 0.01$ ), 24 週 ( $r = 0.41$ ,  $p < 0.05$ ), 48 週 ( $r = 0.43$ ,  $p < 0.01$ ) とそれぞれ正の相関を示した。

### 3) 切り替えなし群

$\Delta$ 尿中 L-FABP は, いずれの項目とも有意な相関関係を示さなかった。  $\Delta$ 尿蛋白/Cr 換算値は,  $\Delta$ 収縮期血圧と 24 週 ( $r = 0.57$ ,  $p < 0.01$ ) 時点で正の相関を示した。

1)~3) のうち  $\Delta$ 尿中 L-FABP と  $\Delta$ 尿蛋白/Cr 換算値の経時的変化を (Fig. 5a ~ c) に示す。

## 考 察

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系は, 高血圧や糖尿病に伴うさまざまな臓器障害の発症や進展に関与していることが多くの基礎試験結果により示されている。微量アルブミン尿を呈する患者を対象とした IRMA-2<sup>11)</sup>, 顕性アルブミン尿を呈する患者を対象とした IDNT<sup>12)</sup>, RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) 試験<sup>13)</sup> の発表後, ARB を含む RA 系抑制薬は腎障害を合併する高血圧治療薬の第一選択薬としてガイドラインでも推奨されている。イルベサルタンに関しては ARB として国内承認が 6 番目となったことから, 腎障害を有する高血圧症例に関する国内臨床データが不足している。糖尿病非合併高血圧患者に対してイルベサルタンを国内における承認用量で投与し, また他 ARB 使用で十分な降圧効果が得られない患者をイルベサルタンへと切り替え, 血圧の推移と腎機能障害の改善度を含めた尿 L-FABP をはじめとする各種尿中マーカーにおける臨床的意義を検討した。

降圧効果に関して, 各治療群別の群内比較では有意な血圧低下は得られなかった。血圧に関して, イルベサルタン新規投与群と切り替え群において, 統計学的に有意な低下が認められなかったにもかかわらず, 尿蛋白/Cr 換算値の

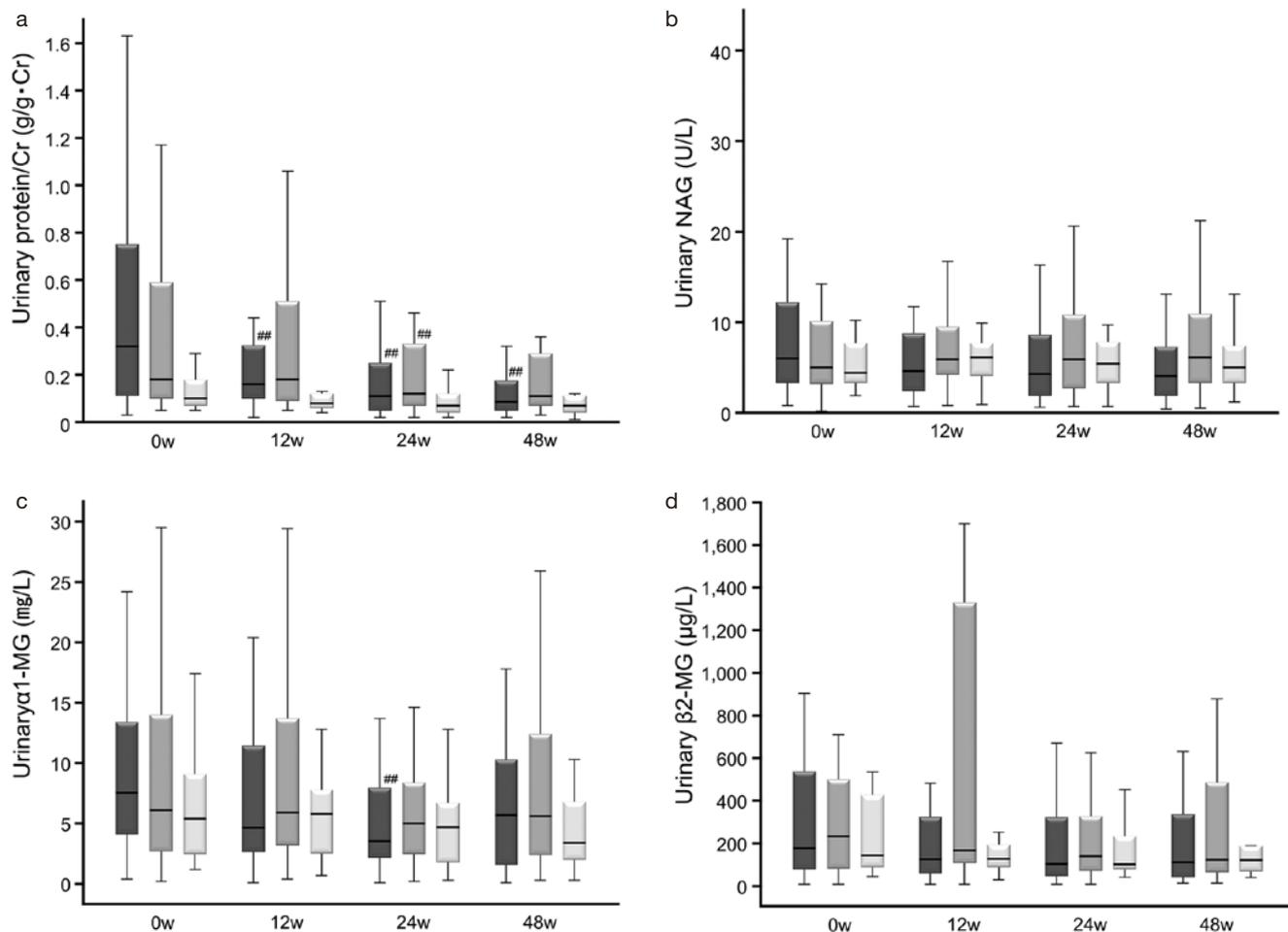


Fig. 3. Transitions of the various urinary markers

a : Trends of urinary protein/Cr in treatment groups    b : Trends of urinary NAG in treatment groups

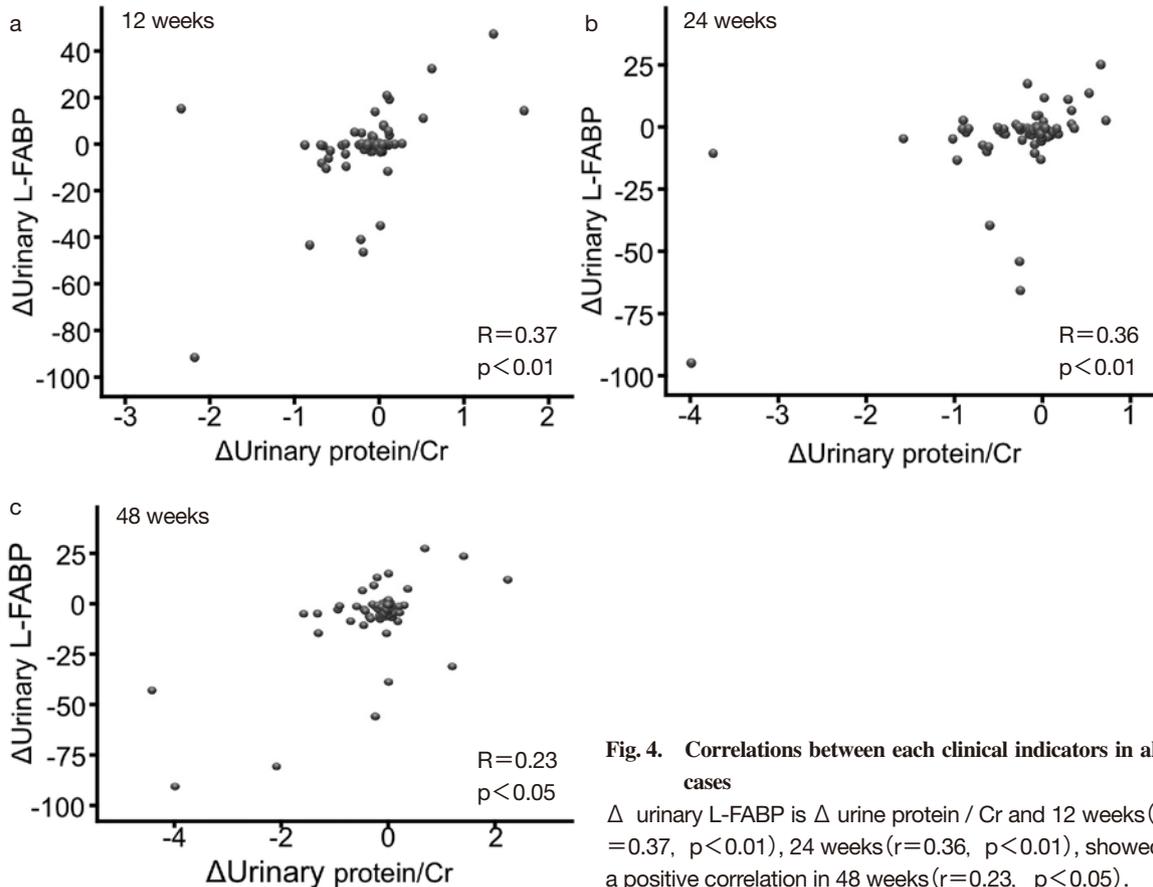
c : Trends of urinary  $\alpha_1$ -MG in treatment groups    d : Trends of urinary  $\beta_2$ -MG in treatment groups

# :  $p < 0.05$ , ## :  $p < 0.01$ , Dark grey box : group newly administered lrb, Light grey box : switched group, White box : group without changes to lrb

抑制効果は認められた。一方、切り替えなし群では尿蛋白/Cr 換算値の抑制効果は認められなかった。これらの結果は、イルベサルタンは正常血圧者において尿蛋白排泄量の抑制効果を示すという報告<sup>14)</sup>や、IRMA-2<sup>11)</sup>や IDNT<sup>12)</sup>で示されたイルベサルタンの降圧とは独立した腎保護効果を示すという報告を支持する結果である。海外の報告は最大用量 300mg/日で行われた結果であったが、本研究は日本人を対象とし国内承認用量 100mg で得られたものであり、イルベサルタンは実臨床において過度な降圧をきたすことなく、効果的に尿蛋白抑制効果が期待できる ARB であると考えられた。

尿検査による非侵襲的な早期診断は、腎疾患の効率的な重症化予防対策の一つであり、従来からの指標として尿蛋

白・アルブミン尿や、再吸収機能が低下した結果増加する尿中  $\alpha_1$ -MG、尿中  $\beta_2$ -MG などの低分子量蛋白、尿細管障害の指標として尿中 NAG があげられるが、近年、尿細管間質障害の新規バイオマーカーとして尿中 L-FABP が注目されている。腎疾患を進行させる尿蛋白、腎虚血、高血糖、水腎症や腎毒性物質により尿細管における L-FABP の発現は亢進し、尿中への L-FABP の排泄が増加することが報告されている<sup>15~20)</sup>。尿中 L-FABP は尿細管周囲血流と非常に強い相関を有し、既存の尿検査項目(NAG,  $\alpha_1$ -MG,  $\beta_2$ -MG)とは異なる機序により尿細管の微小循環障害を鋭敏に検出できると報告された<sup>16)</sup>。現在までに尿中 L-FABP の臨床データとしていくつか報告されている。尿蛋白レベルが同程度のネフローゼ症候群を呈する糖尿病性腎症と微小



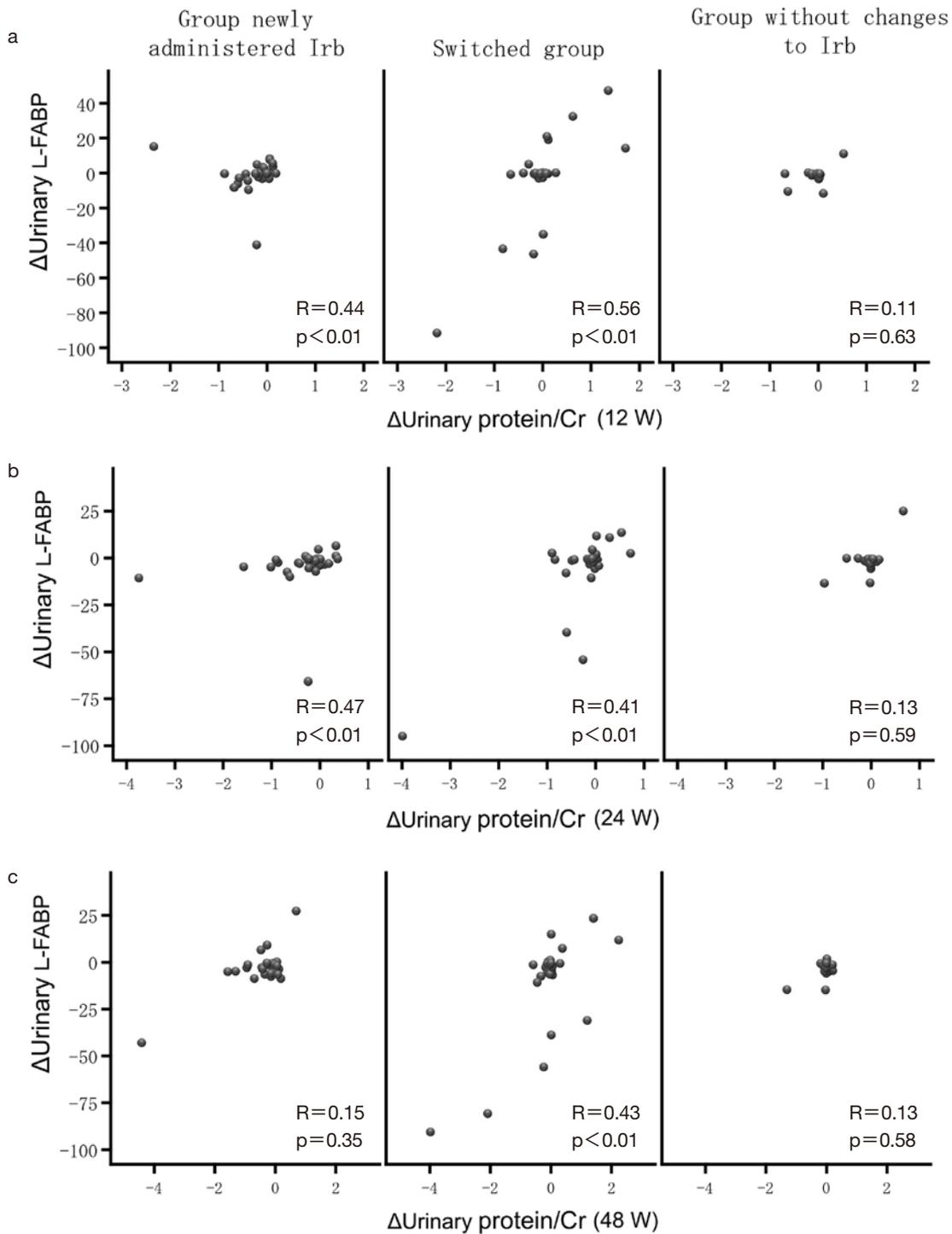
**Fig. 4. Correlations between each clinical indicators in all cases**

Δ urinary L-FABP is Δ urine protein / Cr and 12 weeks ( $r=0.37$ ,  $p<0.01$ ), 24 weeks ( $r=0.36$ ,  $p<0.01$ ), showed a positive correlation in 48 weeks ( $r=0.23$ ,  $p<0.05$ ).

変化型ネフローゼ症候群の尿中 L-FABP を測定した結果、腎生検にて高度尿細管間質障害を認める糖尿病性腎症で有意に尿中 L-FABP が高値であった<sup>21)</sup>。本研究での尿中 L-FABP の結果について、新規群は 13.2→12.2, 13.2→8.9, 13.2→10.2  $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ , 切り替え群で 19.5→16.7, 19.5→13.7, 19.5→10.1  $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$  と新規群は 24 週, 48 週時に, 切り替え群も 48 週時にそれぞれ有意差を認め, 値の変化は切り替え群で大きかった。一方, 切り替えなし群は尿中 L-FABP が 9.6→8.3, 9.6→8.1, 9.6→6.2  $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$  と統計学的に有意差は認めるも, 値の変化は小さかった。切り替え群の変化に関しては, 本研究において wash-out 期間を設けずに行った影響も示唆された。切り替えなし群でも尿中 L-FABP の低下があり, イルベサルタンを含めた ARB が尿中 L-FABP の改善に働くことが示唆された。既存の尿検査項目のうち, 尿中  $\alpha_1$ -MG, 尿中  $\beta_2$ -MG などの低分子量蛋白, 尿細管障害の指標として尿中 NAG に関しては, 各測定時に値の変化は低下を示すも 48 週時に統計学的有意差は認めず, また各臨床指標との相関関係は得られなかった。尿細管再吸収機能や尿細管障害のマーカーの改善は得られず, イルベ

サルタンを含めた ARB には, 尿細管機能改善を図るまでの腎保護効果は少ないことが示唆された。

糖尿病性腎症前期または早期腎症の患者を 12 年間の長期縦断研究で, 観察開始時の尿中 L-FABP と透析導入率または心血管イベント発症率を検討した結果, 尿中 L-FABP の上昇に伴い透析導入率または心血管イベント発症率の増加が認められた<sup>22)</sup>。治療介入による尿中 L-FABP の変化として, 2 型糖尿病を対象にした臨床研究では, スタチン, Ca 拮抗薬や ARB を使用しアルブミン尿の低下とともに, 尿中 L-FABP の低下を認める<sup>23,24)</sup>ことが報告された。このように 2 型糖尿病や非糖尿病性慢性腎疾患の報告はあるものの, 糖尿病非合併高血圧を対象とした報告はない。今回の検討で, ARB を使用し尿中蛋白/Cr 換算値の低下とともに尿中 L-FABP の低下が確認され, 既存の 2 型糖尿病で示された研究を支持する結果であった。尿中 L-FABP と尿蛋白/Cr 換算値において, イルベサルタンの新規投与と他の ARB からの切り替え群で正の相関を示し, 一方, 切り替えなし群では正の相関を示さなかった。また, 尿蛋白/Cr 換算値はそれぞれ収縮期血圧と拡張期血圧と正の相関を示し



**Fig. 5. Correlation between  $\Delta$ urinary L-FABP and  $\Delta$ urine protein/Cr**

$\Delta$  urinary L-FABP is  $\Delta$  urine protein / Cr and 12 weeks ( $r=0.37$ ,  $p<0.01$ ), 24 weeks ( $r=0.36$ ,  $p<0.01$ ), showed a positive correlation in 48 weeks ( $r=0.23$ ,  $p<0.05$ ).

た。これらはイルベサルタンが従来からの腎保護効果を有する薬剤であることが再確認できたとともに、日常診療における血圧管理の重要性とともに、尿細管間質の微小循環

障害を反映<sup>25~27)</sup>する尿中 L-FABP を指標に、傍尿細管毛細血管障害による尿細管虚血の程度を判別し、今後は尿蛋白/Cr 換算値と並んで尿中 L-FABP 値を指標の一つとして

管理を行うことが重要であると考えられた。

## 結 語

イルベサルタンを含めた ARB は、腎保護効果を示すマーカーと尿中 L-FABP 値を用いた尿細管虚血の程度を改善しうる可能性が示唆された。日常診療において血圧管理の重要性とともに、今後は尿蛋白/Cr 換算値と並んで尿中 L-FABP 値を指標の一つとして管理を行うことが重要であると考えられた。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究に多大なるご協力をいただきました腎臓内科 北村智恵、奥田小百合研究補助員に感謝いたします。

利益相反自己報告：申告すべきものなし

## 文 献

- Ohkubo T, Obara T, Funahashi J, Kikuya M, Asayama K, Metoki H, Oikawa T, Takahashi H, Hashimoto J, Totsune K, Imai Y ; J-HOME Study Group. Control of blood pressure as measured at home and office, and comparison with physicians' assessment of control among treated hypertensive patients in Japan : First Report of the Japan Home versus Office Blood Pressure Measurement Evaluation (J-HOME) study. *Hypertens Res* 2004 ; 27 ; 755-763.
- Kazuaki SHIMAMOTO, Katsuyuki ANDO, Toshiro FUJITA, Naoyuki HASEBE, Jitsuo HIGAKI, Masatsugu HORIUCHI, Yutaka IMAI, Tsutomu IMAIZUMI, Toshihiko ISHIMITSU, Masaaki ITO, Sadayoshi ITO, Hiroshi ITOH, Hiroshi IWAO, Hisashi KAI, Kazuomi KARIO, Naoki KASHIHARA, Yuhei KAWANO, Shokei KIM-MITSUYAMA, Genjiro KIMURA, Katsuhiko KOHARA, Issei KOMURO, Hiroo KUMAGAI, Hideo MATSUURA, Katsuyuki MIURA, Ryuichi MORISHITA, Mitsuhide NARUSE, Koichi NODE, Yusuke OHYA, Hiromi RAKUGI, Ikuo SAITO, Shigeyuki SAITOH, Kazuyuki SHIMADA, Tatsuo SHIMOSAWA, Hiromichi SUZUKI, Kouichi TAMURA, Norio TANAHASHI, Takuya TSUCHIHASHI, Makoto UCHIYAMA, Shinichiro UEDA, Satoshi UMEMURA, on behalf of The Japanese Society of Hypertension Committee for Guidelines for the Management of Hypertension. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014). *Hypertens Res* 2014 ; 37 ; 253-392.
- 日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013, 東京 : 東京医学社, 2013.
- 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 : 193-200.
- Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, Drury PL, Esmatjes E, Hricik D, Parikh CR, et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003 ; 138 : 542-549.
- Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Matsui K, Yokoyama T, Kimura K. Roles of human liver type fatty acid binding protein in kidney disease clarified using hL-FABP chromosomal transgenic mice. *Nephrology* 2011 ; 16 : 539-544.
- Kamijo A, Kimura K, Sugaya T, Yamanouchi M, Hikawa A, Hirano N, Hirata Y, Goto A, Omata M. Urinary fatty acid-binding protein as a new clinical marker of the progression of chronic renal disease. *J Lab Clin Med* 2004 ; 143 : 23-30.
- Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yasuda T, Kawata T, Ota A, Tatsunami S, Kaise R, Ishimitsu T, Tanaka Y, Kimura K. Clinical significance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in diabetic nephropathy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2011 ; 34 : 691-696.
- Nielsen SE, Sugaya T, Hovind P, Baba T, Parving HH, Rossing P. Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts progression to nephropathy in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2010 ; 33 : 1320-1324.
- Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, Doi K, Negishi K, Kamijo A, Kimura K, Fujita T, Kinukawa T, Taniguchi H, Nakamura K, Goto M, Shinozaki N, Ohshima S, Sugaya T. Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2894-2902.
- 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 : 870-878
- 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 : 851-860
- 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 : 861-869.
- Sasso FC, Carbonara O, Persico M, Iafusco D, Salvatore T, D'Ambrosio R, Torella R, Cozzolino D. Irbesartan reduces the albumin excretion rate in microalbuminuric type 2 diabetic patients independently of hypertension : a randomized double-blind placebo-controlled crossover study. *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 1909-1913.
- Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, Okada M, Okumura F, Yamanou-

- chi M, Honda A, Okabe M, Fujino T, Hirata Y, Omata M, Kaneko R, Fujii H, Fukamizu A, Kimura K. Urinary excretion of fatty acid-binding protein reflects stress overload on the proximal tubules. *Am J Pathol* 2004 ; 165 : 1243-1255.
16. Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, Doi K, Negishi K, Kamijo A, Kimura K, Fujita T, Kinukawa T, Taniguchi H, Nakamura K, Goto M, Shinozaki N, Ohshima S, Sugaya T. Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2894-2902.
  17. Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Sekizuka A, Hirata K, Kimura K. Amelioration of diabetic tubulointerstitial damage in liver-type fatty acid-binding protein transgenic mice. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 788-800.
  18. Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Obama A, Hiroi J, Miura H, Watanabe M, Kumai T, Ohtani-Kaneko R, Hirata K, Kimura K. Liver-type fatty acid-binding protein attenuates renal injury induced by unilateral ureteral obstruction. *Am J Pathol* 2006 ; 169 : 1107-1117.
  19. Yokoyama T, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Hoshino S, Yasuda T, Kimura K. Urinary excretion of liver type fatty acid binding protein accurately reflects the degree of tubulointerstitial damage. *Am J Pathol* 2009 ; 174 : 2096-2106.
  20. Matsui K, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yasuda T, Kimura K. Renal liver-type fatty acid binding protein (L-FABP) attenuates acute kidney injury in aristolochic acid nephrotoxicity. *Am J Pathol* 2011 ; 178 : 1021-1032.
  21. Sasaki H, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yamashita K, Yokoyama T, Koike J, Sato T, Yasuda T, Kimura K. Urinary fatty acids and liver-type fatty acid binding protein in diabetic nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2009 ; 112 : c148-c156.
  22. Araki SI, Haneda M, Koya D, Sugaya T, Isshiki K, Kume S, Kashiwagi A, Uzu T, Maegawa H. Predictive effects of urinary liver-type fatty acid-binding protein for deteriorating renal function and incidence of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients without advanced nephropathy. *Diabetes Care* 2013 ; 36 : 1248-1253.
  23. Nakamura T, Fujiwara N, Kawagoe Y, Sugaya T, Ueda Y, Koide H. Effects of telmisartan and enalapril on renoprotection in patients with mild to moderate chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest* 2010 ; 40 : 790-796.
  24. Nakamura T, Sugaya T, Kawagoe Y, Ueda Y, Osada S, Koide H. Effect of pitavastatin on urinary liver-type fatty acid-binding protein levels in patients with early diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 2728-2732.
  25. Verbeek MM, Otte-Holler I, Wesseling P, Ruiters DJ, de Waal RM. Induction of alpha-smooth muscle actin expression in cultured human brain pericytes by transforming growth factor-beta 1. *Am J Pathol* 1994 ; 144 : 372-382.
  26. Sakamoto I, Ito Y, Mizuno M, Suzuki Y, Sawai A, Tanaka A, et al. Lymphatic vessels develop during tubulointerstitial fibrosis. *Kidney Int* 2009 ; 75 : 828-838.
  27. Kimura S, Asaka M, Atsumi H, Imura J, Fujimoto K, Chikazawa Y, Nakagawa M, Okuyama H, Yamaya H, Yokoyama H. Circulating fibrocytes in ischemia-reperfusion injury and chronic renal allograft fibrosis. *Nephron Clin Pract* 2012 ; 121 : c16-24.