

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Diabetes Journal: 糖尿病と代謝 (1997.09) 25巻3号:124～127.

糖尿病性腎症に対するACE阻害薬の功罪

羽田勝計

糖尿病性腎症に対するACE阻害薬の功罪

Effect of ACE inhibitor on diabetic nephropathy

羽田 勝計*

はじめに

今回、「糖尿病性腎症に対するACE阻害薬の功罪」というテーマをいただいた。「功」に関しては、近年大規模な多施設共同研究の成果が集積しており、糖尿病性腎症に対するACE阻害薬の有用性はほぼ確立したと考えられる。一方、「罪」に関しては、もっぱら一般的な副作用に限定されており、高度の腎不全症例を除き、糖尿病性腎症を悪化させるとの報告はなされていない。ただ、ACE阻害薬の効果が強調されるあまり、糖尿病性腎症に対する特効薬のような印象を与えすぎていることが「罪」といえなくもない。したがって、「功罪」といっても「功」が主体とならざるを得ないが、本稿では糖尿病性腎症に対するACE阻害薬の効果を基礎と臨床の両面から考えてみたい。

1. 糖尿病動物におけるACE阻害薬の効果

糖尿病ラットのmicropuncture studyの成績から、腎臓内血行動態異常が糖尿病性腎症の発症・進展に関与していると提唱された。その本体は腎臓内血管、とくに輸入細動脈系の拡張であり、その結果、糸球体血流量(Q_A)の増加(glomerular hyperperfusion)と糸球体内圧(ΔP)の上昇(糸球体高血圧: glomerular hypertension)が生じ、単一ネフロン糸球体濾過率(SNGFR)の増加(glomerular hyperfiltration)、アルブミン尿を惹起するとともに、圧負荷などにより最終的に糸球体硬化を引き起こすと報告された¹⁾。そして、ACE阻害薬は主に輸出細動脈を拡張させ、糸球体高血圧を是正することにより上記異常を阻止することが示された²⁾。

しかし、ACE阻害薬は糖尿病で生じているすべての異常を是正するわけではなく、増加した Q_A およびSNGFRは正常化していない(図1)²⁾。すなわち、

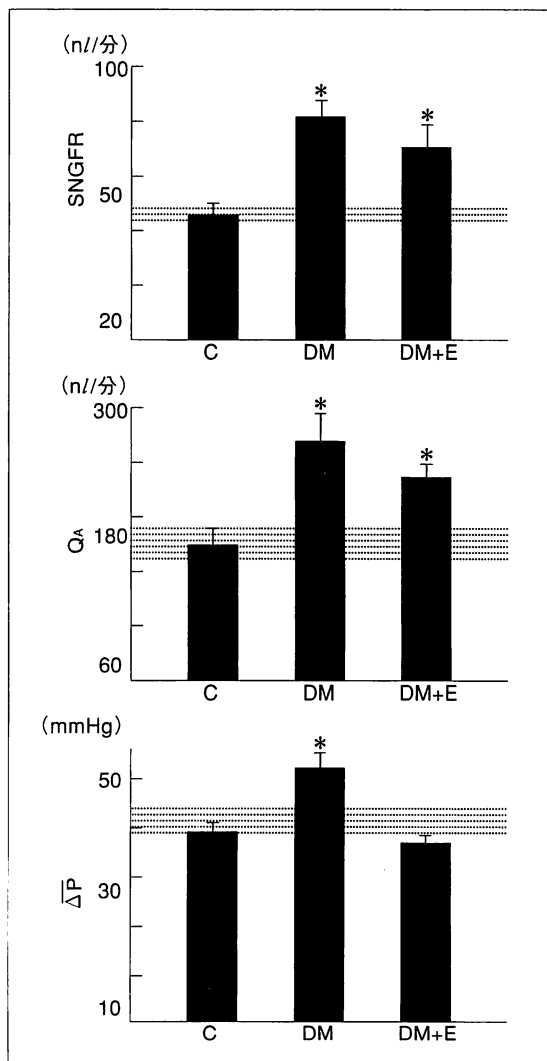


図1 糖尿病ラットの腎臓内血行動態異常に対するACE阻害薬の効果²⁾

ACE阻害薬は ΔP の上昇を正常化するが、SNGFR、 Q_A には有意の変化をきたさない(C:コントロール, DM:糖尿病, E:エナラプリル, * $p < 0.01$ vs コントロール). 点線は正常範囲。

*Masakazu HANEDA/滋賀医科大学第3内科・講師●〒520-21 滋賀県大津市瀬田月輪町

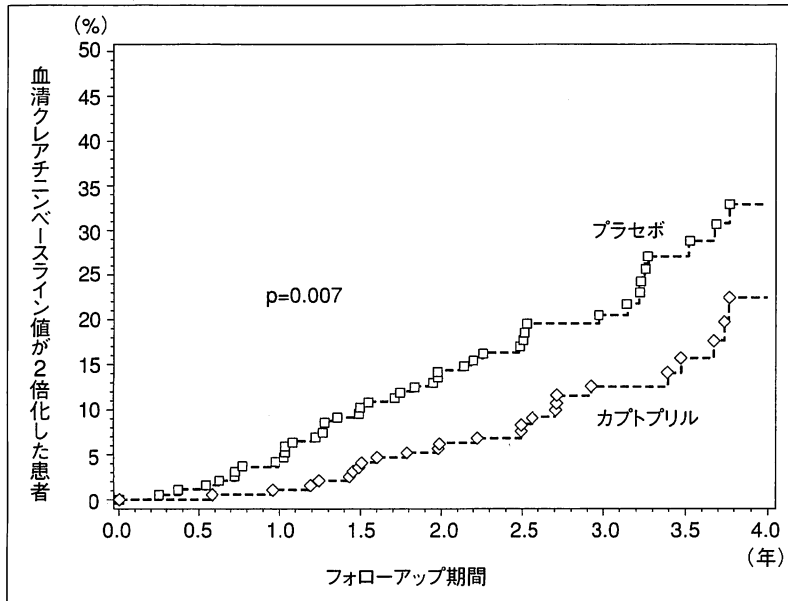


図2 顕性腎症に対するACE阻害薬の効果⁵⁾
ACE阻害薬は血清クレアチニン値が2倍になる頻度を有意に抑制する。

糖尿病で生じている腎臓内血管拡張という異常自体はACE阻害薬では是正されないと考えられる。QAの増加および糸球体高血圧の両者を是正する治療法としては、蛋白制限食および各種血管拡張物質の阻害薬があげられ、理論的にはこれらがACE阻害薬に優ると考えられるが、残念ながら現時点でその根拠は示されていない。さらに、ACE阻害薬の問題点は、糖尿病ラットにおいても全身血圧を有意に低下させる点であり²⁾、この点がACE阻害薬の作用機構の特異性に対して疑問を投げかける一因となっている。

II. 糖尿病性腎症に対するACE阻害薬の効果

まずわが国のTagumaら³⁾が、顕性腎症期の症例でACE阻害薬が蛋白尿減少効果を有することを報告した。その後、種々の施設から、ACE阻害薬が微量アルブミン尿と顕性蛋白尿の両者に有効であることを示した成績が相次いで報告された。これらの成績をまとめ、各種降圧薬の効果を比較したmeta-analysisでも、ACE阻害薬の抗蛋白尿効果が優れており、かつその効果は全身血圧低下作用とはindependentであることが示されている⁴⁾。しかし、一部ACE阻害薬が無効であったとの報告も存

在する。

最近になり、ACE阻害薬が腎症進展阻止効果を有するか否かを検討した多施設共同研究の成績が相次いで発表された。まず、顕性腎症期のインスリン依存型糖尿病(IDDM)症例において、ACE阻害薬が血清クレアチニン値の倍加率を、プラセボに比し有意に抑制すること、すなわち顕性腎症における腎機能の悪化がACE阻害薬により遅延することが示された(図2)⁵⁾。この研究では、血圧値はACE阻害薬以外の降圧薬により両群間有意差が出ないようにコントロールされている

が、実際にはACE阻害薬群が若干低値となっている。また、蛋白尿に関しては、ACE阻害薬により平均0.3g/日低下したと記載されているが(プラセボ群に比し有意の低下)⁵⁾、投与開始前の尿蛋白量が平均2.5g/日であることから約12%低下したにすぎず、この研究ではACE阻害薬の抗蛋白尿効果はあまり強くないと解される。

次いで、二つの多施設共同研究で早期腎症に対するACE阻害薬の効果が検討され、ACE阻害薬が尿中アルブミン排泄量を減少させるとともに、早期腎症から顕性腎症への進展率を有意に抑制するという成績が示された(図3)^{6,7)}。両者とも正常血圧のIDDM症例を対象としており、血圧値はプラセボ群に比し有意に低下していた。

このように現時点で、早期腎症および顕性腎症の両病期に対してACE阻害薬は有用と考えられるが、その作用が輸出細動脈に対するACE阻害薬の特異的な作用に起因しているのか否かは必ずしも明らかではない。実際、顕性腎症期のインスリン非依存型糖尿病(NIDDM)の血圧を各種の降圧薬(単剤投与)で平均63ヵ月コントロールした最近の検討では、蛋白尿減少効果および腎機能保持効果は、ACE阻害薬と非ジヒドロピリジン系のCa拮抗

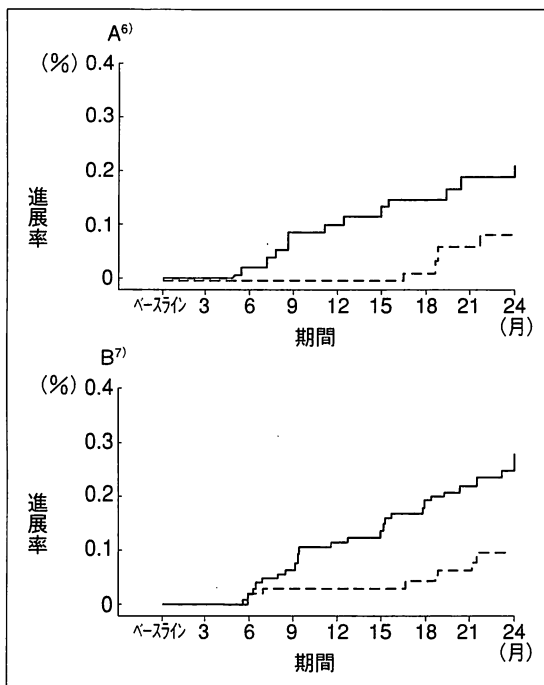


図3 早期腎症から顕性腎症への進展に対するACE阻害薬の効果^{6,7)}
 ACE阻害薬(---)はプラセボ(—)に比べ、顕性腎症への進展を有意に抑制する(リスク低下はA: 67.8%, p=0.037, B: 69.2%, p=0.004)。

薬との間に差を認めなかったと報告されている⁸⁾。

以上の点を考慮すると、ACE阻害薬が糖尿病性腎症に有効であることは確実と考えられるが、ほかの降圧薬、とくに最近の新しいCa拮抗薬に比し優れているか否かに関しては、まだ疑問が残るのが現状である。さらに、ACE阻害薬は糖尿病性腎症の進展を阻止するのではなく、遅延させる薬剤であることも銘記すべきと考えられる。したがって、一般臨床上、ACE阻害薬が当該症例で有効か否か(腎症の進展が遅延しているか否か)を判断することは困難であり、尿蛋白あるいは尿中アルブミン排泄量の軽度の低下、もしくは1/Crの傾きの変化を指標にせざるを得ない。

III. ACE阻害薬の副作用

ACE阻害薬の副作用としては咳が最も多く、このため投与を中止せざるを得ないことがある。重篤な副作用としては、血管浮腫、アフレーシス時のショックなどが報告されているが頻度は多く

ない。腎機能低下例では、高K血症、貧血を生ずることがあり、また高度な腎不全では急激な腎機能の低下が生ずることがある。

糖尿病に関しては、インスリンあるいは経口血糖降下薬で治療中の症例において、ACE阻害薬の使用により、入院治療を必要とする低血糖の頻度が増加したと報告されている⁹⁾。ACE阻害薬によるインスリン抵抗性の改善が一因と推定されているが、詳しい機構は不明である。

IV. 今後の展望

最近、糖尿病性腎症の遺伝因子に関する研究が進んできており、とくにACE遺伝子のinsertion/deletion(I/D)多型性と腎症の発症・進展との関連性が注目されている。いまだ確実な結論を出すには至っていないが、ACE阻害薬との関連では、遺伝子型(II, DI, DD)によりACE阻害薬の効果が異なるか否かが非常に興味深いところでもある。もし効果に差があれば、投与前に有効である確率の高い症例をあらかじめ抽出することが可能となる。今後の重要な課題の一つと考えられる。

さらに、間もなくアンジオテンシンII受容体(AT1)拮抗薬が降圧薬として上梓される予定と聞いている。ACE阻害薬と比較すると、キニン系に対する作用がない点、血中アンジオテンシンII濃度は逆に上昇し、AT2受容体を介した作用が発揮される可能性がある点が主要な相違点と考えられる。糖尿病性腎症に対する効果に関しては、今後の検討を待たなければならないが、両者を比較することにより、ACE阻害薬の特異性がより明確になると期待される。

まとめ

以上「糖尿病性腎症に対するACE阻害薬の功罪」に関して述べた。冒頭に述べたように、「罪」は薬剤そのものよりむしろ使用法の問題に起因していることが多いと推定され、現時点では糖尿病性腎症に有効な薬剤と位置づけることが妥当であると考えられる。

【文献】

- 1) Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM: The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med*, 72:

- 375-380, 1982
- 2) Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, et al : Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest*, **77** : 1925-1930, 1986
 - 3) Taguma Y, Kitamoto Y, Futaki G, et al : Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. *New Engl J Med*, **313** : 1617-1620, 1985
 - 4) Kasiske BL, Kalil RSN, Ma JZ, et al : Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes ; a meta-regression analysis. *Ann Intern Med*, **118** : 129-138, 1993
 - 5) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al : The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *New Engl J Med*, **329** : 1456-1462, 1993
 - 6) Laffel LMB, McGill JB, Gans DJ, et al : The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. *Am J Med*, **99** : 497-504, 1995
 - 7) The Microalbuminuria Captopril Study Group : Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia*, **39** : 587-593, 1996
 - 8) Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, et al : Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int*, **50** : 1641-1650, 1996
 - 9) Herings RMC, de Boer A, Stricker BHCh, et al : Hypoglycaemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Lancet*, **345** : 1195-1198, 1995