

AMCoR

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

Diabetes Journal: 糖尿病と代謝 (2002.12) 30巻4号:121～123.

糖尿病性腎症に対するARBの進展防止効果

羽田勝計

糖尿病性腎症に対するARBの進展防止効果

The effect of angiotensin II receptor antagonists on diabetic nephropathy

羽田 勝計*

はじめに

糖尿病性腎症の進展機構として「糸球体高血圧」仮説が1980年代に提唱され、レニン—アンジオテンシン系阻害薬が「糸球体高血圧」を是正し、腎症の進展を阻止し得ることが糖尿病動物で確認された。まず、臨床に应用された薬剤はアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬であり、糖尿病性腎症における蛋白尿減少効果が発表された。その後、ACE阻害薬を用いた大規模ランダム化比較試験が行われ、ACE阻害薬が、早期腎症から顕性腎症への進行を抑制するとともに、顕性腎症期において血清クレアチニン値の倍化、末期腎不全(透析導入・腎移植)への進行を有意に減少させることが明らかとなった。ただ、これらの大規模ランダム化比較試験の対象は1型糖尿病であり、2型糖尿病に関しては小規模な検討に留まっていたことが問題とされていた。この問題も、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)を用いた2型糖尿病症例を対象とした大規模ランダム化比較試験の成績が発表されたことにより、一挙に解決した感がある。そこで本稿では、これらARBを用いたランダム化試験の成績を概説したい。

I. 早期腎症に対するARBの効果

2型糖尿病症例の早期腎症に対しては、イルベサルタンを用いたIRMA2(irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria) study¹⁾、カンデサルタンを用いたCALM(candesartan and lisinopril microalbuminuria) study²⁾、およびバルサルタンを用いたMARVAL(microalbuminuria reduction with valsartan) study³⁾が行われ、いずれもARBの有効性を認める成績が発表された。

IRMA2は、高血圧と微量アルブミン尿を伴う2型糖尿病590例を対象とし、顕性腎症への進行を

エンドポイントとしてイルベサルタンの効果を検討したスタディであるが、図1に示すように、顕性腎症への進行はイルベサルタンの投与量依存性に抑制されていた。プラセボ群に対するリスクの低下は、150mgで44%、300mgで68%と報告されている。さらに、正常アルブミン尿に改善した症例は、プラセボで21%であったのに比べ、150mgで24%、300mgで34%であり、顕性腎症への進行阻止および正常アルブミン尿への改善とともに300mgで有意であったとされている。

CALM studyは、高血圧と微量アルブミン尿を伴う2型糖尿病199例を対象とし、尿アルブミン排泄量に対するカンデサルタン(16mg)とリシノプリル(20mg)の単独および併用効果を検討したスタディである。両薬剤ともに単独で尿アルブミン排泄量を前値に比し、それぞれ24%、39%有意に抑制したが、併用した場合の抑制率が50%と最も高かったことが示されている。

MARVAL studyは、微量アルブミン尿を伴う2型糖尿病332例を対象とし、尿アルブミン排泄量に対するバルサルタン(80mg)の効果をアムロジピン(5mg)と比較したスタディである。尿アルブミン排泄量はバルサルタンで44%低下し、この低下率はアムロジピンの8%に比べ有意であったと報告されている。また、正常アルブミン尿に改善した症例も、アムロジピンで14.5%であったのに比し、バルサルタンでは29.9%と有意に高頻度であることが示された。

これらのスタディより、早期腎症期において3種類のARBはいずれも尿アルブミン排泄量減少効果を有すること、Ca拮抗薬よりも有効であること、ACE阻害薬との併用効果が期待されることが示されたと考えられる。

*Masakazu HANEDA/滋賀医科大学内科学・講師 ●〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町

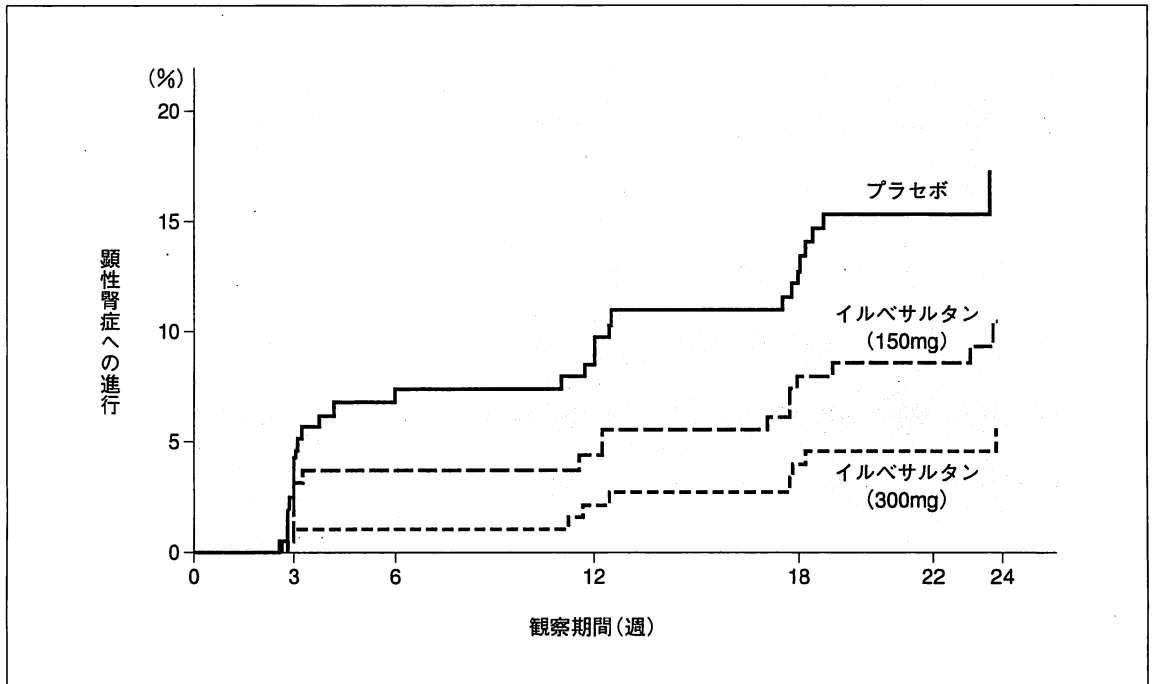


図1 早期腎症に対するARBの効果^{1)より引用}
イルベサルタンは投与量依存性に顕性腎症への進展を有意に抑制する (IRMA study)。

II. 顕性腎症に対するARBの効果

2型糖尿病症例の顕性腎症に対しては、イルベサルタンを用いたIDNT (irbesartan diabetic nephropathy trial)⁴⁾とロサルタンを用いたRENAAL (reduction of endpoints in NIDDM with the angiotensin II antagonist losartan) study⁵⁾が行われた。

IDNTでは、顕性腎症(尿蛋白900mg/日以上、血清クレアチニン値：女性1.0~3.0mg/dl、男性1.2~3.0mg/dl)および高血圧を呈する2型糖尿病症例1,715例を対象とし、イルベサルタン(300mg)とアムロジピン(10mg)およびプラセボを比較している。複合一次エンドポイントは血清クレアチニン値の倍化、末期腎不全(透析導入、腎移植あるいは血清クレアチニン値6.0mg/dl以上)、死亡であり、平均観察期間は2.55年であった。その結果、イルベサルタンは複合一次エンドポイントの発生を、プラセボに比し19%、アムロジピンに比し24%低下させた。イルベサルタンによる血清クレアチニン値倍化のリスク低下は、プラセボに比し29%、アムロジピンに比し39%であった(図2-A)。イルベサルタンは末期腎不全のリスクも低下させ

たが有意ではなかった($p=0.07$)。死亡率には差を認めなかった。

RENAAL studyでは、顕性腎症(尿蛋白500mg/日以上あるいは早朝尿で300mg/g Cr以上、血清クレアチニン値：女性1.3~3.0mg/dl、男性1.5~3.0mg/dl)を呈する2型糖尿病症例1,513例を対象とし、ロサルタン(50mgより開始、100mgまで増量可)とプラセボを比較している。複合一次エンドポイントは血清クレアチニン値の倍化、末期腎不全(透析導入、腎移植)、死亡であり、平均観察期間は3.4年であった。その結果、ロサルタンは複合一次エンドポイントの発生を、プラセボに比し15%低下させた。ロサルタンによる血清クレアチニン値倍化(図2-B)および末期腎不全のリスク低下は、プラセボに比し、それぞれ25%、28%と有意であった。死亡率には差を認めなかった。

IDNTとRENAAL studyには、対象例の適応基準、一次エンドポイントに若干差を認めるが、大きな相違は、IDNTがイルベサルタンの効果をプラセボのみならずCa拮抗薬であるアムロジピンとも比較している点、一方RENAAL studyは全世界の共同研究であり日本人も96例含まれている点であ

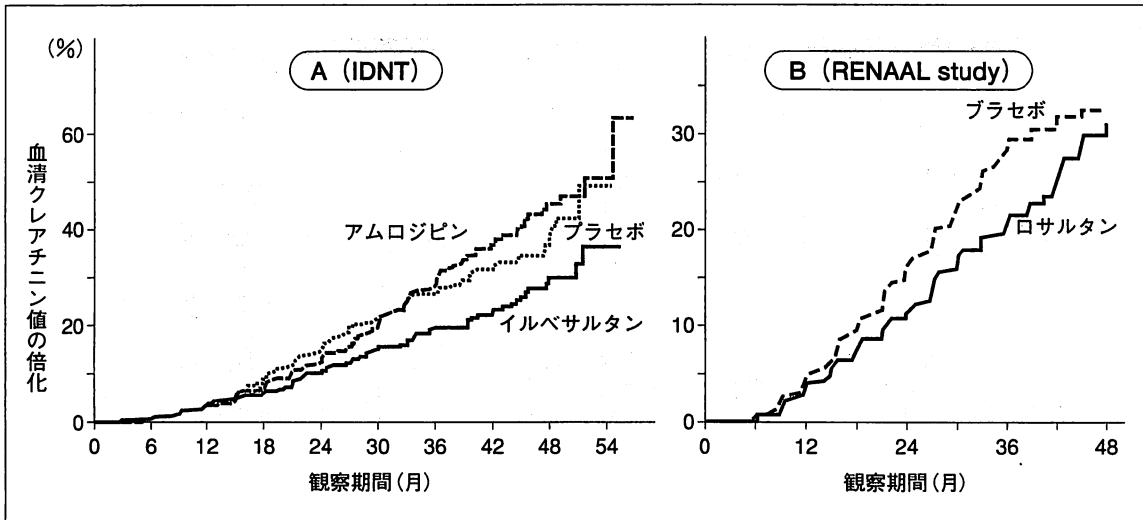


図2 顕性腎症における血清クレアチニン値倍化に対するARBの効果
 A: イルベサルタン(IDNT)⁴⁾より引用, B: ロサルタン(RENAAL study)⁵⁾より引用.

る。得られた結果を総合すると、イルベサルタンおよびロサルタンは、いずれも2型糖尿病の顕性腎症に対し腎機能低下速度を有意に改善すると考えられる。いわゆる“true end point”と呼ばれる末期腎不全に至る頻度に関しても、両薬剤は有効と考えられる(イルベサルタンでは有意差はないものの、3群比較であることも考慮すべきかと思われる)。

III. 糖尿病性腎症の治療におけるARB ー今後の課題

以上のように、2型糖尿病における種々の病期の腎症に対してARBは有効と考えられる。これまでの成績を総合すると、レニン-アンジオテンシン系阻害薬(ACE阻害薬およびARB)は糖尿病性腎症例に用いる降圧薬として第1選択薬であると解される。今後の課題として、第1に各種ARBの間で、腎症に対する効果に差があるのか否かが挙げられる。上記のスタディからは、用いられたARBはすべて有効であると考えられるが、各種ARBの効果を比較するスタディの成績は未だ発表されていない。第2の課題としては、ACE阻害薬とARBに併用効果があるか否かが挙げられる。CALM studyからは併用効果が示唆されるが、より長期で大規模かつtrue end pointに対する効果を検討する成績が望まれる。第3の課題は、Ca拮抗薬の位

置づけであると考えられる。MARVAL studyおよびIDNT studyでは、アムロジピンは有効ではないことが示されているが、RENAAL studyでは、併用薬としてジヒドロピリジン系のCa拮抗薬が約60%の症例に用いられている。したがって、レニン-アンジオテンシン系阻害薬との併用であれば問題ないと考えられるが、第1選択薬になり得るか否かは、今後さらに議論をする必要があると考えられる。

〔文献〕

- 1) Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al : The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med*, 345 : 870-878, 2001
- 2) Mogensen CE, Neldam S, Tikkanwn I, et al : Randomized controlled trial of dual blockade of rennin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes ; the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Br Med J*, 321 : 1440-1444, 2000
- 3) Viberti G, Wheeldon NM, et al : Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus : a blood pressure-independent effect. *Circulation*, 106 : 762-768, 2002
- 4) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al : Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *New Engl J Med*, 345 : 851-860, 2001
- 5) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al : Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New Engl J Med*, 345 : 861-869, 2001