



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

Angiotensin Research (2007.07) 4巻3号:192～195.

RAS抑制薬と糖尿病性腎症
—日本人でのエビデンス—

羽田勝計

RAS 抑制薬と 糖尿病性腎症 —日本人でのエビデンス—

羽田勝計

旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野

糖尿病性腎症に対しては、レニン・アンジオテンシン系 (RAS) 抑制薬を中心としたランダム化比較試験が数多くおこなわれ、エビデンスにもとづいた治療をおこなうことが可能となっている。しかし、大部分のエビデンスは、欧米の成績をもとにしており、日本人での有効性は証明されていなかった。これらの点の反省もあり、現在日本人を対象とした臨床試験が数多く実施されている。現時点で終了した試験では positive な結果が得られており、日本人でのエビデンスにもとづいた腎症の治療戦略を確立できる日も近いと考えられる。

Key words :

高血糖, 糸球体高血圧, ACE 阻害薬, ARB, 集約的治療

はじめに

糖尿病性腎症は、現在、透析療法導入原疾患の第一位であり、その数も年々増加している。しかし、一方で腎症を対象としたランダム化比較試験 (RCT) が多くおこなわれ、エビデンスにもとづいた腎症の治療をおこなうことが可能になったことも事実である。おもな治療法は、1) 高血糖の是正、2) 糸球体高血圧の是正であり、ここにスタチンを用いた高脂血症の治療と蛋白制限食が加わる。なかでもレニン・アンジオテンシン系 (RAS) 抑制薬 (ACE 阻害薬, ARB) は、高血圧を伴う糖尿病性腎症例の第一選択薬とされているが、問題は、大部分のエビデンスが海外の成績であり、日本人を対象とした成績が少ない点にある。この点に鑑み、最近わが国においても臨床試験が2種類おこなわれるようになった。一方は RAS 抑制薬の効果に関する RCT であり、他方は血糖・血圧・血中脂質を厳格に管理する集約的治療である。本稿では、これらの成績および進行中の試験に関してはそのプロトコルを概説したい。

主要な臨床試験は図①のように分類される。このなかで、すでに終了し、結果が報告されている試験は JAPAN-IDDM, RENAAL 日本人解析, INNOVATION, SMART であり、他は現在進行中である。

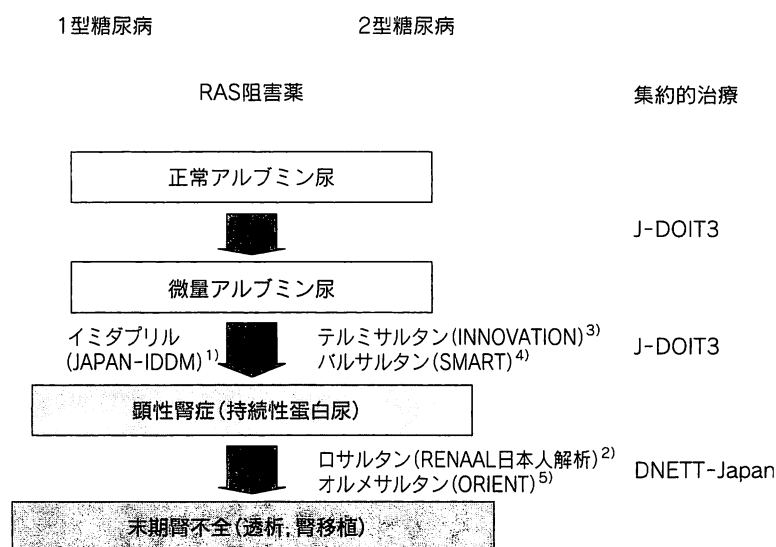
RAS 抑制薬に関するランダム化比較試験

JAPAN-IDDM¹⁾

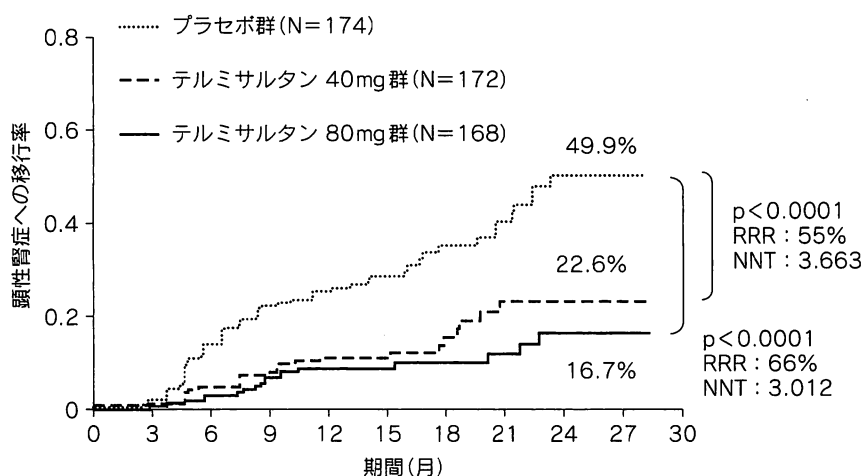
1 型糖尿病の腎症例を対象に、わが国で初めておこなわれた ACE 阻害薬のランダム化比較試験である。対象は 30 mg/日以上アルブミン尿を呈する症例 78 例で、カプトプリルとイミダプリルの効果をプラセボと比較した二重盲検試験であり、エンドポイントはアルブミン尿の変化である。平均観察期間 1.48 年の後にプラセボ群では、アルブミン尿が 57% 増加したが、ACE 阻害薬では逆に減少する (カプトプリルで 31%, イミダプリルで 27%) ことが示された。

RENAAL 日本人解析²⁾

有名な RENAAL 試験には日本人 96 例が含まれていたが、その解析が昨年発表された。複合一次エンドポイ



図① 糖尿病性腎症に対するわが国のエビデンス



図② INNOVATION：顕性腎症への移行率

(Makino H *et al*, 2007³⁾より引用)

ント（血清クレアチニン値の倍化，末期腎不全，死亡）に到達したのは，プラセボで65.4%，ロサルタンで50%であった。観察開始時の蛋白尿で補正すると，ロサルタンによる相対リスク減少率（relative risk reduction：RRR）は45%と有意であることが報告された。また，プラセボにくらべ，ロサルタンは蛋白尿を37.8%，有意に減少させることが示された。

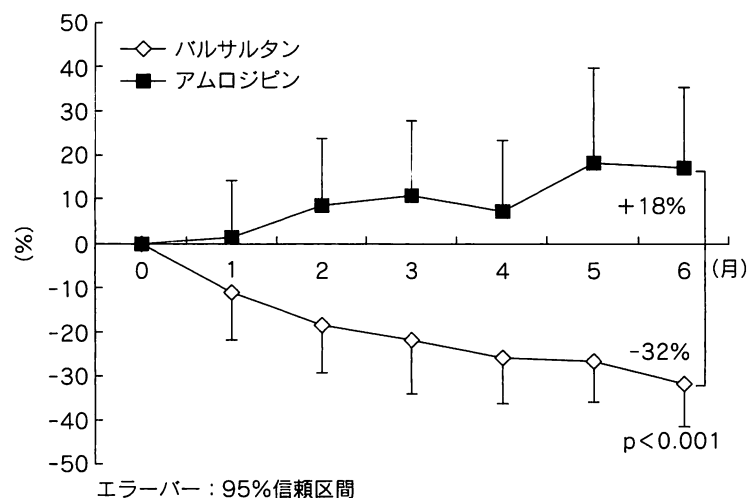
INNOVATION³⁾

微量アルブミン尿（早朝第一尿で100～299 mg/gCr）を呈する2型糖尿病症例を対象に，テルミサルタンの効果をプラセボと比較したRCTであり，一次エンドポイ

ントは顕性蛋白尿への移行である。図②に示すように，テルミサルタンは投与量依存性にエンドポイントに達する症例を有意に減少させることが報告された。なお，この試験には正常血圧者も含まれており，それらの症例でもテルミサルタンの効果は同様であることが示されている。また，アルブミン尿の正常化（早朝第一尿で30 mg/gCr未満）率は，プラセボ1.2%にくらべ，テルミサルタン40 mgで12.8%，80 mgで21.2%とテルミサルタンで有意に高率であったことが示された。

SMART⁴⁾

微量アルブミン尿（早朝第一尿で30～299 mg/gCr）を



図③ SMART: 尿中アルブミン排泄率の経時変化
(SMART Group, Uzu T *et al*, 2007⁴⁾より引用)

呈する2型糖尿病症例を対象に、バルサルタンの効果をアムロジピンと比較したRCTであり、一次エンドポイントはアルブミン尿の変化率である。6ヵ月間の観察で、図③に示すように、バルサルタン群ではアムロジピン群にくらべ、有意にアルブミン尿が減少することが報告された。

ORIENT⁵⁾

顕性腎症を呈する2型糖尿病を対象に、オルメサルタンの効果をプラセボと比較するRCTであり、日本と香港の共同研究である。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、死亡と、RENAALと同様であるが、約半数の症例にACE阻害薬が併用されており、ACE阻害薬とARBの併用効果も解析することになっている。試験は現在進行中である。

Candesartan in Diabetic Nephropathy Study Group⁶⁾

筆者らは、カンデサルタンが投与量依存性に、2型糖尿病の蛋白尿を改善することを、プラセボを対照としたRCTで報告している。

集約的治療

糖尿病性腎症を含む、糖尿病性血管合併症に対しては、単一の治療ではなく、血糖・血圧・血中脂質などを厳格に管理する集約的治療の重要性が指摘されている。現在、集約的治療として2つの臨床試験が進行中である。いずれの試験においても、集約的治療群の降圧薬の第一選択

薬はACE阻害薬あるいはARBであり、目標値を達成できない場合は、まず最大用量まで増量することになっている。

J-DOIT 3

糖尿病に対する戦略的アウトカム研究の1つとしておこなわれている研究であり、目的は糖尿病による大血管合併症を30%減少させる方法を確立することにある。従来治療と強化治療を比較する試験であり、腎症の発症・進展は二次エンドポイントとされている。詳細は、<http://www.jdoit3.jp/>をご覧ください。

DNETT-Japan

顕性腎症を呈する2型糖尿病を対象に、糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療をおこなう臨床試験であり、J-DOIT 3と同様に、従来治療と強化治療を比較する。

おわりに

このように、糖尿病性腎症に対して、RAS抑制薬を中心とした、日本人でのエビデンスを求めた臨床研究が進行中であり、数年後にはわが国の糖尿病性腎症の治療戦略が確定すると期待される。

文 献

- 1) Katayama S *et al*: Effect of captopril or imidapril on the progression of diabetic nephropathy in Japanese with type

- 1 diabetes mellitus: a randomized controlled study (JAPAN-IDDM). *Diabetes Res Clin Pract* 55 : 113-121, 2002
- 2) Kurokawa K *et al* : 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* 10 : 193-200, 2006
- 3) Makino H *et al* ; INNOVATION Study Group : Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30 : 1577-1578, 2007
- 4) Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group, Uzu T *et al* : Reduction of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: the Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART). *Diabetes Care* 30 : 1581-1583, 2007
- 5) Imai E *et al* ; ORIENT Investigators : Olmesartan reducing incidence of endstage renal disease in diabetic nephropathy trial (ORIENT): rationale and study design. *Hypertens Res* 29 : 703-709, 2006
- 6) Haneda M *et al* ; Candesartan in Diabetic Nephropathy Study Group : Antiproteinuric effect of candesartan cilexetil in Japanese subjects with type 2 diabetes and nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 66 : 87-95, 2004