

特集 : IgA 腎症の基礎と臨床

## IgA 腎症の治療—RAS 阻害薬

柏原直樹

### はじめに

レニン・アンジオテンシン系(RAS)が腎障害の発症, 進展に関与することは数多くの基礎・臨床研究によって明らかにされている。RAS 阻害薬, すなわち ACE 阻害薬あるいはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)を用いた大規模臨床研究によって糖尿病性腎症, 非糖尿病性慢性腎臓病の進行を抑制できることが証明されている。治療効果は進行抑制にとどまらず, 腎障害の発症を阻止することも可能であり, さらに進行例においても寛解 (remission) や退縮 (regression) をも期待できることが示されている。「CKD 診療ガイド」においても高血圧を合併する慢性腎臓病における第一選択薬として RAS 阻害薬が位置づけられている。

歴史的には糖尿病性腎症を対象とした臨床研究が先行する形で RAS 阻害薬の腎保護効果が検証されてきた。腎保護を目的とした RAS 阻害薬の使用法の原則についてこれらの研究結果から学ぶところは大きい。一方, IgA 腎症については, 症例数が限定されることもあり, 十分な規模の臨床研究は現時点においても多くはない。本稿ではまず, 糖尿病性腎症を対象とした臨床研究から学んできた RAS 阻害薬の腎保護効果について概説し, 次いで IgA 腎症を対象とした臨床研究の結果を概観したい。

### RAS 阻害薬の腎保護作用 : 糖尿病性腎症を対象とした研究から学ぶ

RAS 阻害薬の腎保護作用を示す数多くの臨床研究が蓄積されている。その先鞭をつけたのが, 1985 年の Taguma らの糖尿病性腎症における ACE 阻害薬カプトプリルの抗蛋白尿効果の報告である<sup>1)</sup>。この報告を端緒として, 主に糖

尿病性腎症を対象として現在に至るまで多くの臨床研究が展開された。

微量アルブミン尿期の糖尿病を対象として IRMA-2 研究<sup>2)</sup>, MARVAL 研究<sup>3)</sup>が施行されている。これらの研究では ARB が降圧とは独立した形でアルブミン尿を減少させることが示された。日本人の微量アルブミン尿期の 2 型糖尿病を対象として, バルサルタンとアムロジピンの効果を検証した SMART 研究が報告された<sup>4)</sup>。尿中アルブミン排泄量はバルサルタン群で 32% の減少を認めたのに対して, アムロジピン群ではむしろ 18% の増加を認めた。興味深いことに, アムロジピンで収縮期血圧を 123 mmHg 程度まで下げるとアルブミン尿の増加はみられていない。Ca 拮抗薬の尿蛋白減少作用は血圧依存性であることも示されている。

顕性腎症期の糖尿病性腎症は難治疾患と認識されている。この時期の腎症においても RAS 阻害薬の腎保護作用が証明されている。RENAAL 研究は血清クレアチニン 1.9 mg/dL 程度の進行した糖尿病性腎症を対象としている<sup>5)</sup>。ロサルタン群ではプラセボ群に比較してクレアチニンの 2 倍化, 末期腎不全への移行, 死亡からなる複合エンドポイントを 16% 減少させた。尿蛋白減少率と腎予後との間に正の相関があることも示されている。BENEDICT 研究では ACE 阻害薬トランドラプリルが微量アルブミン尿の出現を抑制することが示されている<sup>6)</sup>。RAS 阻害により, 腎障害の発症をも抑制しうることが示唆された。

微量アルブミン尿期から正常アルブミン尿 (normoalbuminuria) への回復を remission と定義し, アルブミン排泄量の半減を regression と定義づけると, MAVAL 研究ではバルサルタン群において 29.9%, INOVATION 研究<sup>7)</sup>ではテルミサルタン 80 mg 群で 21.2% の remission が得られている。さらに SMART 研究ではバルサルタン群で 23% の remission, 34% の regression が達成されている。

糖尿病性腎症を対象とした臨床研究に基づくと, RAS 阻

害薬の腎保護効果について以下のように要約できよう。

- 1) RAS 阻害薬の蛋白尿減少作用は達成降圧レベルだけではなく、より用量に依存している。
- 2) 蛋白尿の程度と腎予後との間に相関があり、蛋白尿減少率と腎機能低下速度との間に逆相関関係がある。
- 3) 腎機能障害が進行した症例においてより大きな腎保護効果が期待できる。
- 4) 早期から十分量を十分な期間投与することによって remission や regression も期待できる。

以上の原則は IgA 腎症においてもそのまま当てはまるのだろうか。IgA 腎症を対象とした臨床研究結果をみることで共通部分と非共通部分を明らかにしてみたい。

## IgA 腎症における RAS 阻害薬の腎保護効果

### 1. 非糖尿病性慢性腎臓病を対象とした臨床研究

慢性糸球体腎炎を含む糸球体疾患を対象とし、最初期に報告された RCT が、Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study (AIPRI 試験) である<sup>8)</sup>。総数 583 例のなかで 192 例が糸球体疾患であり、詳細な内訳は明示されていないが、相当数の IgA 腎症がこのなかに含まれているはずである。ACE 阻害薬ベナゼプリル群とプラセボ群に無作為に割り付けて、一次エンドポイントを血清クレアチニン(Cr)値の 2 倍化あるいは血液透析への移行に設定し 3 年間にわたって観察した。その結果、一次エンドポイント達成率においてベナゼプリル群で有意な腎保護効果が認められた ( $p < 0.001$ )。ベナゼプリル群では全体で 53% の risk reduction を認めた。原疾患別に解析すると糸球体疾患、糖尿病性腎症において腎保護効果が示されたが、多発性嚢胞腎では有意な効果を認めなかった。

糖尿病性腎症を除外し、蛋白尿を有する慢性腎臓病を対象とした研究が、Ramipril Efficacy in Nephropathy Study (REIN 研究) である<sup>9)</sup>。352 例を無作為にラミプリル群とプラセボ群に割り付け、拡張期血圧 90 mmHg 以下を目標として降圧薬が調整された。このなかには 75 例の IgA 腎症症例が含まれている。一次エンドポイントを GFR の低下速度に設定し、ACE 阻害薬による尿蛋白減少効果と腎保護効果の関係が検討された。GFR 低下速度はラミプリル群 0.53 mL/min、プラセボ群 0.88 mL/min であり、ラミプリル群で有意に低値であった ( $p = 0.03$ )。ラミプリル群では蛋白尿の減少率と GFR 低下速度とが逆相関することも示された。血清 Cr 値の 2 倍化あるいは末期腎不全への移行から

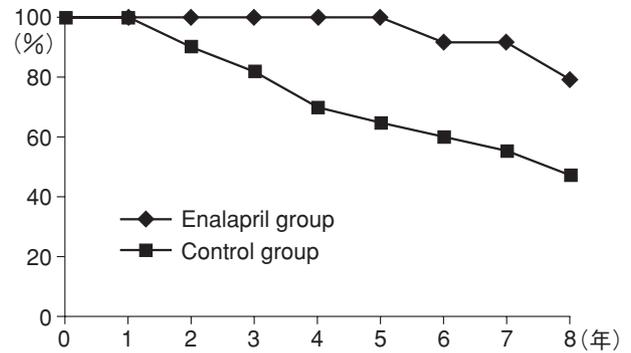


図 1 IgA 腎症における ACE 阻害薬の腎生存率に対する効果

ACE 阻害薬(エナラプリル)群では血清クレアチニン値 50%以上の増加から算出される腎生存率が改善された。(文献 11 より引用, 一部改変)

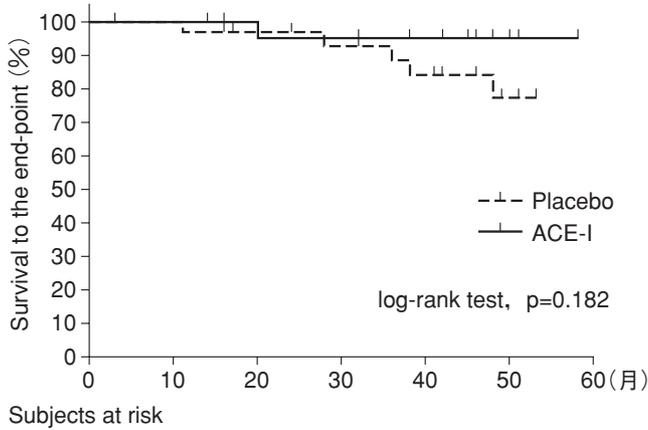
なる複合エンドポイントへの移行率は、ベースラインの尿蛋白量が関連し、より大量の蛋白尿を呈する群で腎障害の進展が加速されることも示された。

REIN 研究の follow up 解析の結果も報告されている<sup>10)</sup>。原疾患別に腎機能低下速度( $\Delta$ GFR)を解析すると、ラミプリル群全体では対照群と比較して  $\Delta$ GFR は -42% であり、腎障害の進展抑制効果が示された。IgA 腎症例でもラミプリル群では -35% の抑制効果がみられたが、症例数が限定されているため統計学的な有意差を得るには至っていない。

### 2. IgA 腎症を対象とした ACE 阻害薬の腎保護効果

Praga らは 1990~1995 年にかけて自施設で実施した成人 IgA 腎症症例を対象とした RCT の結果を報告している<sup>11)</sup>。血清 Cr 値 1.5 mg/dL 以下、尿蛋白 0.5 g/日以上を呈する 44 例を対象に、無作為に ACE 阻害薬エナラプリル群と対照群に割り付けられた。降圧目標値を 140/90 mmHg 以下に設定し、エナラプリル群ではエナラプリル 5 mg から開始し必要に応じて最大 40 mg まで増量され、降圧不十分例には他の降圧薬が併用された。対照群では ACE 阻害薬以外の降圧薬が使用された。76±36 カ月間観察され、両群間に有意な血圧差を認めていない。血清 Cr 値の 50%以上増加を一次エンドポイントに設定したところ、エナラプリル群では 3 例/23 例 (13%)、対照群では 12 例/21 例 (57%) がエンドポイントに達し、有意な差を認めた ( $p < 0.05$ )。血清 Cr 値上昇が 50%未満にとどまる症例を腎生存例とし、腎生存率を推算すると、7 年後の腎生存率はエナラプリル群 92%、対照群 55%であった ( $p < 0.05$ ) (図 1)。

二次エンドポイントとして蛋白尿変化が解析されている。エナラプリル群では  $2 \pm 1.3$  g/日から  $0.9 \pm 1$  g/日へ有



ACE-I	32	23	20	17	15	8
Placebo	34	32	26	23	16	6

図 2 IgACE 研究における腎生存率

ACE 阻害薬(ベナゼプリル)群とプラセボ群における Ccr 30%以上低下から算出した腎生存率。本研究では両群間に有意な差を認めていない。(文献 12 より引用, 一部改変)

意に減少した( $p < 0.001$ )が, 対照群では有意な変化を認めなかった。1年後の蛋白尿減少率は, エナラプリル群で平均-36%, 対照群+23%であった( $p < 0.001$ )。

IgACE 研究は, ACE 阻害薬ベナゼプリルの有効性を検証するため欧州において実施された多施設共同, プラセボ対照, 二重盲検の RCT である<sup>12)</sup>。中等度の蛋白尿(1~3.5 g/日)を呈する小児~若年者(9~35 歳)66 例を対象とし, ベナゼプリル群, プラセボ群に無作為に割り付けられた。Ccr 60 mL/min/1.73<sup>2</sup>未満の症例は含まれていない。血圧については大半の症例が正常~正常高値域であり, 140/90 mmHg 以上の高血圧例はベナゼプリル群で 6%, プラセボ群では 9%であった。試験終了時にも両群間に有意な血圧差を認めていない。中央値 38 カ月間, 最長 58 カ月間観察された。その結果, 全経過を通してベナゼプリル群において腎障害の進展に遅延傾向が示されたものの, Ccr がベースライン値からの 30%以上低下で定義される一次エンドポイントでは両群間に統計学的有意差(1 例/32 例:5 例/34 例)を示すことはできなかった(図 2)。しかしながら, 二次エンドポイントにおいては両群間で有意な差が示された。Ccr 30%以上の低下 and/or ネフローゼ域への蛋白尿の増加で定義される複合エンドポイントでみると, ベナゼプリル群 1 例/32 例(3.1%), プラセボ群 9 例/34 例(26.5%)であった。この複合エンドポイントへの達成率においては, ACE 阻害薬の使用の有無のみが, 独立した予知因子であり, 年齢, 性, ベースラインの腎機能・尿蛋白量, 血圧は影響しないことも示された。蛋白尿の減少効果も有意なものであ

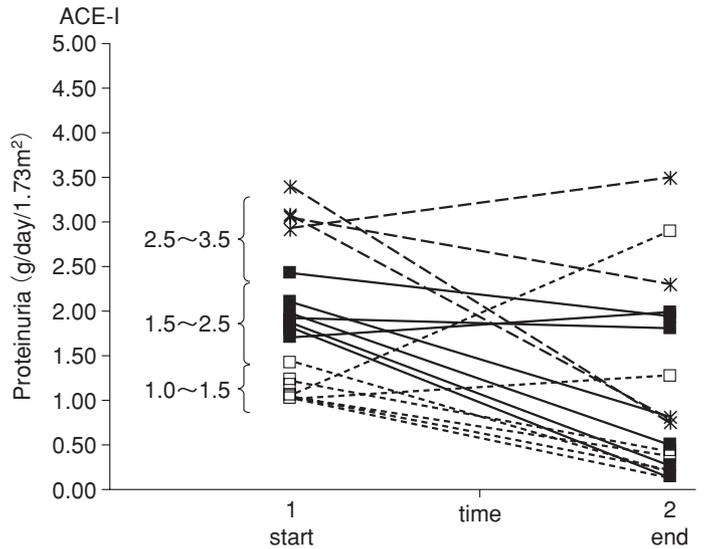
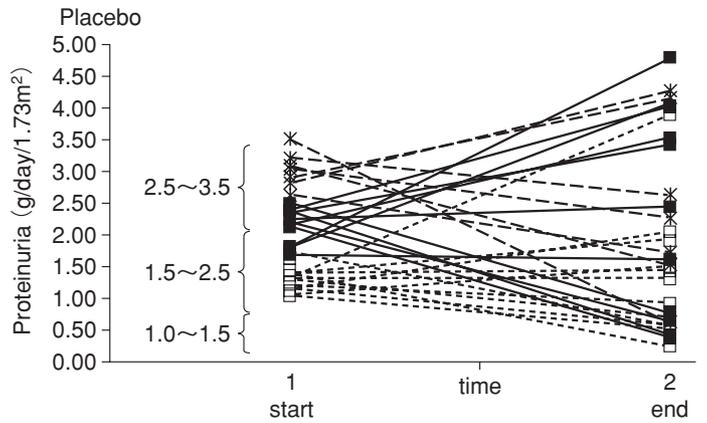


図 3 蛋白尿の推移

ACE 阻害薬(ベナゼプリル)群と対照群における尿蛋白量の推移。尿蛋白量によって 3 群に分けて解析している。1.0~1.5 g/日, 1.5~2.5 g/日, 2.5~3.5 g/日。(文献 12 より引用, 一部改変)

り, ベナゼプリル群では 40.6%が部分寛解(<0.5 g/日)に達し, さらに 12.5%が完全寛解に到達し, プラセボ群(各々 8.8%, 0%)と有意な差( $p = 0.0002$ )が示された(図 3)。

前述した Praga らの報告では ACE 阻害薬が腎機能低下の遅延効果を発揮することが示された。しかしながら本研究では, 一次エンドポイントにおいて有意な差を示すことができなかった。症例数が不十分であり統計学的に十分なパワーを示すことができなかった可能性に加え, Praga らの研究が平均 76 カ月間という長期観察を行ったことを勘案すると, IgA 腎症を対象とした研究ではより長期の観察期間が必要なのかもしれない。

### 3. ARB を用いた臨床研究

IgA 腎症を対象とした ARB を用いた初めての RCT として HKVIN 研究が報告されている。これは香港で実施さ

れた多施設共同、プラセボ対照、二重盲検の RCT である<sup>13)</sup>。1 g/日以上 of 蛋白尿を呈し血清 Cr 値 2.8 mg/dL 未満、あるいは血清 Cr 値 1.4~2.8 mg/dL の中等度の腎機能障害を有する IgA 腎症患者を対象とし、無作為に ARB 群と対照群に割り付けた。ARB 群ではバルサルタン 80 mg から開始し最大 160 mg まで増量、一方、対照群ではその他のクラスの降圧薬が処方され、ともに 140/90 mmHg 未満を降圧目標に設定されている。一次エンドポイントは血清 Cr 値の 2 倍化あるいは血液透析を要する末期腎不全への移行に設定し、26 カ月間観察された。その結果、対照群 55 例中 4 例、バルサルタン群 54 例中 1 例が一次エンドポイントに到達したが両群間で有意な差を認めなかった ( $p=0.21$ )。二次エンドポイントである尿蛋白の減少と GFR 低下速度においては両群間に有意な差を認めた。バルサルタン群では尿蛋白は  $1.8 \pm 1.2$  から  $1.2 \pm 1.2$  g/日に有意 ( $p=0.03$ ) に減少したが、対照群では有意な尿蛋白の減少を認めなかった。GFR の低下速度についてもバルサルタン群で有意な遅延効果を認めた。しかしながら、本研究ではベースラインの尿蛋白量や腎機能が両群間で相違していた、などいくつかの問題点があり解釈を複雑にしている。最大の問題点は両群間で降圧レベルが大きく相違していたことである。平均血圧はバルサルタン群 92.7 mmHg に対して対照群は 100.9 mmHg と有意な差を認めた ( $p<0.001$ )。他の多くの臨床研究において腎機能低下速度と降圧度との間に直線的な逆相関関係や、降圧自体による尿蛋白減少効果が示されている。本研究の結果を降圧レベルで補正できないわけではないが、結果の解釈には慎重さが求められるであろう。

ARB と ACE 阻害薬は作用点が異なるうえ、特有の付加的作用もあることから、RAS 抑制に関して作用機序の異なる 2 種の薬剤を併用することで相加・相乗作用が得られるのではないかと期待され検討されている<sup>14,15)</sup>。Kanno らは、ACE 阻害薬で治療中の高血圧を合併する慢性腎臓病患者 (約半数は IgA 腎症) を対象として ARB の add-on 効果を検証した<sup>16)</sup>。3 年間の観察で、ACE 阻害薬群では血清 Cr 値は平均 3.00 から 4.48 mg/dL に増加し、併用群では 3.02 から 3.38 mg/dL にとどまり両群間に有意な相違 ( $p<0.01$ ) を認めた。併用群では尿蛋白の減少率と腎機能変化率との間に有意な負の相関があることも示された。IgA 腎症を対象として併用療法の効果を検証した臨床研究は限定されており、併用療法が単独療法と比較して、腎障害の遅延効果において相加・相乗作用を有するかどうかは今後の検討課題であると言えよう。

## RAS 阻害薬の腎保護効果：IgA 腎症と糖尿病性腎症の比較

蛋白尿は糖尿病性腎症、非糖尿病性慢性腎臓病において、疾患重症度のマーカーであるのみならず、腎障害進展の原因因子であることが示されている。IgA 腎症を対象とした臨床試験において、ほぼ共通して RAS 阻害薬が対照群と比較して蛋白尿を有意に減少させ得たことが示されてきた。この延長上には腎障害の進展阻止、末期腎不全への移行率の減少効果が期待できるはずである。事実、糖尿病性腎症を対象とした臨床研究では、RAS 阻害薬の蛋白尿減少効果と腎機能保護効果は緊密に関連していることが示されてきた。しかしながら、IgA 腎症を対象とした臨床研究では腎機能低下の進行阻止を必ずしも明確に示すことができていない。糖尿病性腎症との相違はどこにあるのであろうか。糖尿病性腎症と IgA 腎症の進展速度・腎不全移行率の相違、IgA 腎症において中等度以上の腎機能障害例を対象とした臨床試験が少ないこと、が原因と考えられる。長期の経過を辿る IgA 腎症を対象として、糖尿病性腎症の場合のように、血清 Cr 値の 2 倍化、透析・移植を要する末期腎不全への移行、死亡などのいわゆるハードエンドポイントをプライマリーエンドポイントに設定した臨床研究の立案自体が困難であることも事実であろう。今後は、中等度以上の腎機能障害例を含めてより多数例を組み入れ、より長期の観察期間を設定した臨床研究の遂行が必要となる。

## おわりに

IgA 腎症の治療においては、より原因療法に近い治療法も立案され成果を上げつつある。しかしながら依然として、年余の経過で進行し末期腎不全へと移行する症例も少なくない。IgA 腎症においても RAS 阻害薬の腎保護作用は明らかであり、今後はその開始時期、用量設定、投与期間などについてコンセンサスを形成する必要があるであろう。そのためには、より多数症例を組み込んだ前向き臨床研究が欠かせない。

## 文献

1. 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 : 1617-1620.

2. Andersen S, Bröchner-Mortensen J, Parving HH ; Irbesartan in Patients With Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. Kidney function during and after withdrawal of long-term irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 3296–3302.
3. Viberti G, Wheeldon NM ; MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetesmellitus : a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002 ; 106 : 672–678.
4. Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group ; Uzu T, Sawaguchi M, Maegawa H, Kashiwagi A. Reduction of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes : the Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART). *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 1581–1583.
5. 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.
6. Ruggenti P, Fassi 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 : 1941–1951.
7. 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* 2007 ; 30 : 1577–1578.
8. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P ; The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996 11 ; 334 : 939–945.
9. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997 28 ; 349 : 1857–1863.
10. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Benini R, Remuzzi G. Chronic proteinuric nephropathies : outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 : 1155–1165.
11. Praga M, Gutiérrez E, González E, Morales E, Hernández E. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors : a randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 1578–1583.
12. Coppo R, Peruzzi L, Amore A, Piccoli A, Cochat P, Stone R, Kirschstein M, Linné T. IgACE : a placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1880–1888.
13. Li PK, Leung CB, Chow KM, Cheng YL, Fung SK, Mak SK, Tang AW, Wong TY, Yung CY, Yung JC, Yu AW, Szeto CC ; HKVIN Study Group. Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN) : a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47 : 751–760.
14. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2003 ; 361 : 117–124.
15. Russo D, Pisani A, Balletta MM, De Nicola L, Savino FA, Andreucci M, Minutolo R. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 33 : 851–856.
16. Kanno Y, Takenaka T, Nakamura T, Suzuki H. Add-on angiotensin receptor blocker in patients who have proteinuric chronic kidney diseases and are treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 730–737.