

特集：腎とレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系

# 腎と RAS 抑制薬の最近の臨床知見

鈴木洋通 竹中恒夫

## はじめに

慢性腎臓病 (CKD) に対するレニン・アンジオテンシン系 (RAS) 抑制薬の臨床効果に関しては非常に多くの知見が得られている。これらすべてを記すことは限られた誌面では不可能なので、ここでは日本国内の研究もしくはわが国も参加した研究を中心に述べる。

## レニン阻害薬の登場

最近の RAS 抑制薬の治療面での最も大きな進歩と言え、レニン阻害薬、アリスキレンの登場であろう。20 年以上前から多くの研究者がレニン阻害薬の開発を試みてきたが、レニンに種差があり、同様にレニン阻害薬の種差も大きく、実験動物を用いて有効性を示すことが困難であったことなどから、長期の開発期間を要した。しかし、レニンはアンジオテンシン II 産生において律速段階の反応を触媒する酵素であり、直接レニンを阻害することは、RAS を抑制する際に非常に有効な方法と考えられる。CKD 患者ではアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) を投与すると、糸球体血圧の低下に伴い尿蛋白が減少し腎保護作用を呈することは周知である。しかし、糸球体血圧の低下はときに糸球体濾過率の低下、急性腎不全を惹起することが認められている。実際、RAS 抑制薬を CKD 患者に使用する場合、血清クレアチニン値の上昇は 30% までが許容範囲とされ、それ以上の悪化は投与中止や減量が勧められている<sup>1)</sup>。

アンジオテンシンは糸球体細動脈だけでなく、メサンギウム細胞やポドサイト、尿細管上皮や線維芽細胞などに受容体を持ち、その多様な作用を介して腎保護効果を惹起す

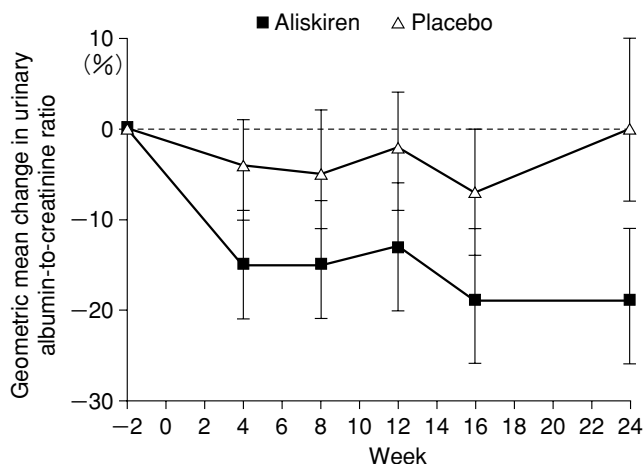


図 1 尿中アルブミン/クレアチニン比の変化 (文献 2 より引用, 改変)

ると考えられている。AVOID 研究では、ロサルタンをすでに使用している糖尿病性腎症患者を対象として、アリスキレンを追加投与した群とロサルタンのみを継続する群を比較検討している<sup>2)</sup>。血圧は両群で同様であったが、尿蛋白はアリスキレン追加投与群で著明に減少した (図 1)。また、アリスキレン投与追加投与群では糸球体濾過率の更なる低下があまり認められないという特徴が示されている。いまだにこの機序ははっきりしていないが、アリスキレンは組織移行性が高く、尿蛋白が糸球体血圧の良いマーカーであることを考慮すると、アリスキレンが糸球体血圧をさらに低下させるとともに、強力にメサンギウムを弛緩させて糸球体有効濾過面積をより増加させている可能性や、ポドサイトのネフリン発現をより改善させている可能性が考えられる。糸球体血圧を下げて糸球体濾過率を維持できることは、長期的にも腎保護薬として非常に有用と思われる。これらの点をはっきりとさせるためにも、今後の臨床データの蓄積が肝要であろう。

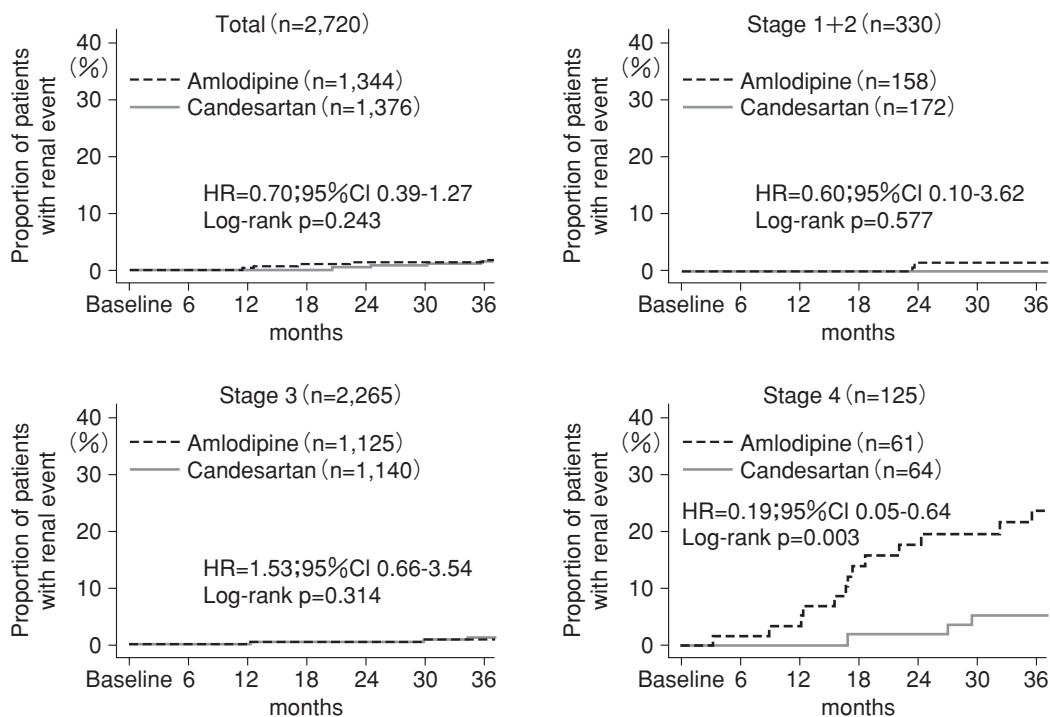


図 2 CKD 各病期における腎イベント(血清クレアチニン値倍増, 血清クレアチニン値 4 mg/dL 以上, 透析導入)に対する Kaplan-Meier 解析 (文献 5 より引用, 改変)

## アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) は CKD の基礎薬

糖尿病性腎症が慢性糸球体腎炎を上回り、透析導入原因疾患の 1 位となつてから 10 年ほど経過したが、糖尿病性腎症に対する治療の重要性は増すばかりである。そのためか、最近の ARB の腎症に対する新知見は、糖尿病性腎症に対する効果を検討したものが多い。それらのなかでもいまだ記憶に残る研究は、2001 年に発表された RENAAL 研究であろう<sup>3)</sup>。2 型糖尿病性腎症を対象とした検討で、ロサルタン服用が血清クレアチニン値倍増、透析、死亡といった composite end point を有意に減少させた。ロサルタン群では、血圧は 140/74 mmHg まで低下し、尿蛋白減少を伴っていた。同年に発表された IRMA-2 研究では、糖尿病性腎症患者に対してイルベサルタンの使用が血圧を 140/77 mmHg まで下げ、尿蛋白も減少させ、血清クレアチニン値倍増、透析、死亡といった composite end point を有意に減少させていた<sup>4)</sup>。

わが国で行われた研究では、CASE-J が大きな検討であろう。High risk の高血圧患者を対象として、カンデサルタンとアムロジピンを比較した研究である。血圧はカンデサルタン群で 136/77 mmHg、アムロジピン群で 135/77

mmHg まで低下していた。死亡、脳卒中、心筋梗塞、心不全、血清クレアチニン値倍増、透析を composite end point としたが、両群で有意差を認めなかった<sup>5)</sup>。しかし、サブ解析を行ったところ、ステージ 4 の CKD 患者では、カンデサルタンが有意に心血管イベントや腎イベントの発症を遅延させ、これらの影響は尿蛋白陽性例で顕著とされた(図 2)。

Jikei-Heart 研究は心血管疾患を有した患者を対象としたわが国で行われた研究で、バルサルタンの服用が死亡、脳卒中、心筋梗塞、心不全、大動脈解離、血清クレアチニン値倍増、透析といった composite end point を改善した。対象群を含めて ACEI を約 3 割の患者が服用しており、血圧は 132/77 mmHg まで低下していたが、腎イベントに関しては有意の差はなかった<sup>6)</sup>。

このように、血圧のコントロールが良好になるほど、ARB の腎保護作用が明確でなくなる傾向にみえるが、腎臓病が進行した症例ではやはり腎保護が示されており、また、RAS 抑制薬は CKD に伴う高血圧の降圧に有用であり、ARB の CKD に対する基礎薬としての地位は揺るぎないものと考えられる。

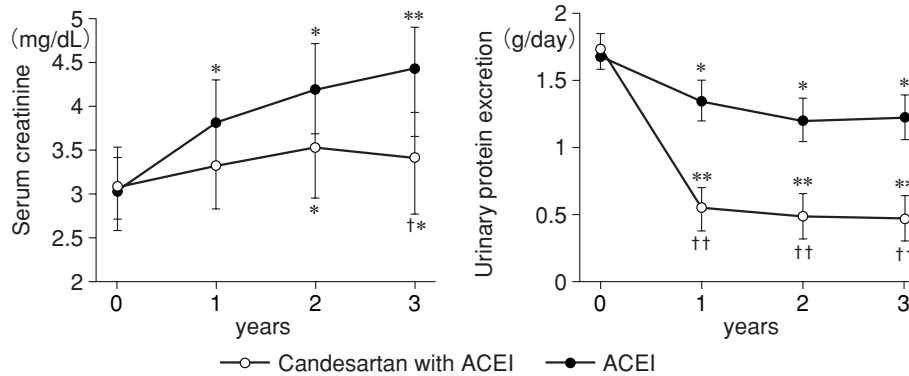


図3 カンデサルタン追加投与の血清クレアチニン(左図)と尿蛋白(右図)への影響  
(文献9より引用, 改変)

### アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)はもっと使用されるべき?

ACEIにはキニンを活性化することで空咳の副作用があることが知られているが、誤嚥の予防や内皮機能の改善などプラスの面も持っている。ARBは強力な降圧薬で、また、わが国においては認可された投与量での降圧効果もACEIよりも一般的に優れているとされている。ただし、キニンは輸出細動脈を拡張させるとされており、急性腎不全の原因ともなりうるが、注意して使用すれば、ACEIは糸球体血圧のコントロールに優れた強力な腎保護効果を示すことになる。最近BPLTTCにより行われたメタ解析では、ACEIとARBの心血管疾患に対する有用性を比較検討しているが、心不全や脳卒中では両薬剤ともリスクを同様に減らすのが、冠状動脈疾患についてはACEIの有用性が上回ると報告されている<sup>7)</sup>。わが国では最近ACEIの使用が減少してきている。ONTARGET研究で心血管事故の発症予防についてテルミサルタンとラミプリルの同等性が示されているが<sup>8)</sup>、やはり今後も留意すべき点と思われる。

### アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)とアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)の併用

ARBとACEIの併用を検討した研究には、心血管疾患や糖尿病を有する患者を対象としたONTARGET研究がある。ラミプリル単独とテルミサルタン単独もしくは両者の併用の3群で、心血管死、心筋梗塞、脳卒中、心不全をcomposite end pointとして比較検討している。腎臓についても検討されているが、ラミプリル群とテルミサルタン群では同等の結果であったが、併用例で腎機能悪化が指摘されて

おり、特に急性腎不全の合併を多く認めている。併用療法は蛋白尿減少効果に優れているものの、低血圧の頻度が高く、急性腎不全発生にも関連していた可能性が考えられる。

わが国が中心となって2型糖尿病に伴う顕性腎症に対して行ったORIENT研究では、オルメサルタンを服用した群としない群で血清クレアチニン値倍増、透析、死亡といったcomposite end pointなどの比較検討を行っている。2009年の日本腎臓学会で報告された内容では、composite end pointには有意差がなかったが、オルメサルタン群で蛋白尿の減少、腎機能低下の進行の抑制を認めている。この研究では、両群においてACEIが7割を超える患者に処方されており、ACEIとARBの併用療法の有用性を示唆するとも考えられる。図3に示すように、われわれも非糖尿病性腎症患者にACEIとカンデサルタンを併用する群とACEIのみを投与する群で比較検討を行ったが、血圧値には両群で有意差はなかったものの、カンデサルタン投与群で尿蛋白の減少と腎機能低下の進行抑制を認めている<sup>9)</sup>。わが国で認可されている降圧薬の投与量、特にACEIの投与量が欧米に比べて少なく安全性に富んでいることが、後者の研究で併用療法が腎保護作用を呈した理由とも考えられる。

### 微量アルブミンとアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)

糖尿病性腎症は早期からの介入が有用とされており、尿中マイクロアルブミンの測定が肝要である。INNOVATION研究は早期の糖尿病性腎症を対象として、テルミサルタンを服用する群としない群でマイクロアルブミンからマクロアルブミンへの移行に対する影響を比較検討している<sup>10)</sup>。対照群に比べて(132/74 mmHg)、テルミサルタン服用群で血

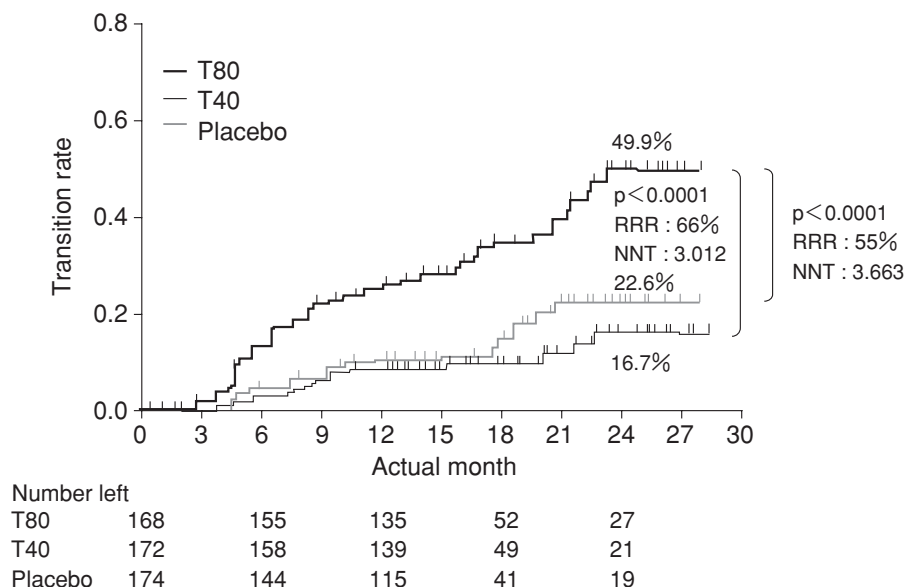


図 4 微量アルブミン尿から顕性蛋白尿への移行

T80；テルミサルタン 80 mg/日，T40；テルミサルタン 40 mg/日  
(文献 10 より引用，改変)

圧は 128/72 mmHg とより低下し，また，マクロアルブミンへの移行は著明に抑制されていた(図 4)。同様な結果は，心血管リスクを有した正常アルブミン尿の 2 型糖尿病患者を対象とした ROADMAP 研究でも認められた。ROADMAP 研究の結果は 2009 年アメリカ腎臓学会で報告され，オルメサルタンを服用する群と対象群との比較検討で，対照群と比べオルメサルタン服用群で血圧がより良好にコントロールされ，尿中マイクロアルブミンの発症を有意に抑制していた。このように，RAS 抑制薬はすべての病期の糖尿病患者の血圧管理に優れており，顕性や早期糖尿病性腎症の治療だけでなく，腎症発症の予防にも有用と考えられる。

## おわりに

CKD 患者の総医療費を減らすためには，心血管病の予防も含めて RAS 抑制薬の使用は必須であろう。ただし，RAS 抑制薬を使用していれば安心ということではなく，低血圧を忌避しつつ，血圧の厳格なコントロールもやはり必須である。この点についてはいまだ道半ばであり，減塩を含めた食事療法の徹底と，24 時間にわたる適切な降圧が求められている。

## 文献

1. 日本腎臓学会. CKD 診療ガイド 高血圧編 [http://www.jsn.or.jp/jsn\\_new/news/CKD-kouketsuatsu.pdf](http://www.jsn.or.jp/jsn_new/news/CKD-kouketsuatsu.pdf)

2. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK ; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2433-2446.
3. 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.
4. 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.
5. Saruta T, Hayashi K, Ogihara T, Nakao K, Fukui T, Fukiyama K ; CASE-J Study Group. Effects of candesartan and amlodipine on cardiovascular events in hypertensive patients with chronic kidney disease : subanalysis of the CASE-J Study. *Hypertens Res* 2009 ; 32 : 505-512.
6. Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, Ohta M, Yamada T, Ogawa K, Kanae K, Kawai M, Seki S, Okazaki F, Taniguchi M, Yoshida S, Tajima N ; Jikei Heart Study group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study) : a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007 ; 369 : 1431-1439.
7. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, Kostis J, Algert C, Woodward M, Chalmers J, Zanchetti A, MacMahon S. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the

- renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007 ; 25 : 951-958.
8. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1547-1559.
  9. 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.
  10. 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.