

糖尿病性腎症の治療2 RA系阻害薬： DRI, ACEI, ARB, 抗アルドステ ロン薬をどのように用いるか

片山茂裕

埼玉医科大学病院 院長

レニン・アンジオテンシン (RA) 系を阻害する最初の降圧薬として、1980年代からACE阻害薬が臨床応用され、1990年代後半からアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) も上市された。ACE阻害薬やARBが糸球体内高血圧を改善して糖尿病性腎症の進展を抑制することは、Captopril Collaborative Study¹⁾以来、多くの成績が積み重ねられてきた。現在では、腎症の進展抑制のみならず、蛋白尿を微量アルブミン尿に、微量アルブミン尿を正常アルブミン尿に戻せることが、多くの検討で明らかにされてきた。これは、腎症の寛解 (remission) や退縮 (regression) と呼ばれる。また最近では、より早期からのRA系阻害薬による治療によって微量アルブミン尿の発症を予防しようとする試みも始まっている。そして2009年から、日本でも直接的レニン阻害薬 (direct rennin inhibitor ; DRI) であるアリスキレンが臨床応用され、注目を集めている。本稿では、糖尿病性腎症の治療において、鉍質コルチコイド受容体拮抗薬を含めたRA系阻害薬をどのように用いるのかについて概説する。

糖尿病性腎症の進展抑制・寛解に対するACE阻害薬/ARBの有効性

顕性腎症 (蛋白尿) の進展抑制

ACE阻害薬やARBが糸球体輸出細動脈を拡張し、糸球体内高血圧を改善して糖尿病性腎症の進展を抑制することは、Captopril Collaborative Study¹⁾以来、**図1**に示すように、多くの成績が積み重ねられてきた。2001年以降、ARBの有効性についても、蛋白尿・高血圧を示す2型糖尿病患者で、相次いでReduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) や Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial

(IDNT) の結果が報告された^{2, 3)}。ARBはプラセボ群やカルシウム (Ca) 拮抗薬群に比べて、透析導入・腎死・死亡率を16～20%減少させた。

早期腎症 (微量アルブミン尿) の進展抑制

次に、微量アルブミン尿の早期腎症患者で、蛋白尿 (顕性腎症) への進展抑制が検討された。IRMA-2⁴⁾では、ARBは微量アルブミン尿から蛋白尿への進展を約70%抑制した。さらに、ARBとCa拮抗薬の効果を比較したMicroAlbuminuria Reduction with VALsartan (MARVAL) では、微量アルブミン尿を示す正常血圧者を含む2型糖尿病患者で、ARBのみが微量アルブミン尿を低下させた⁵⁾。

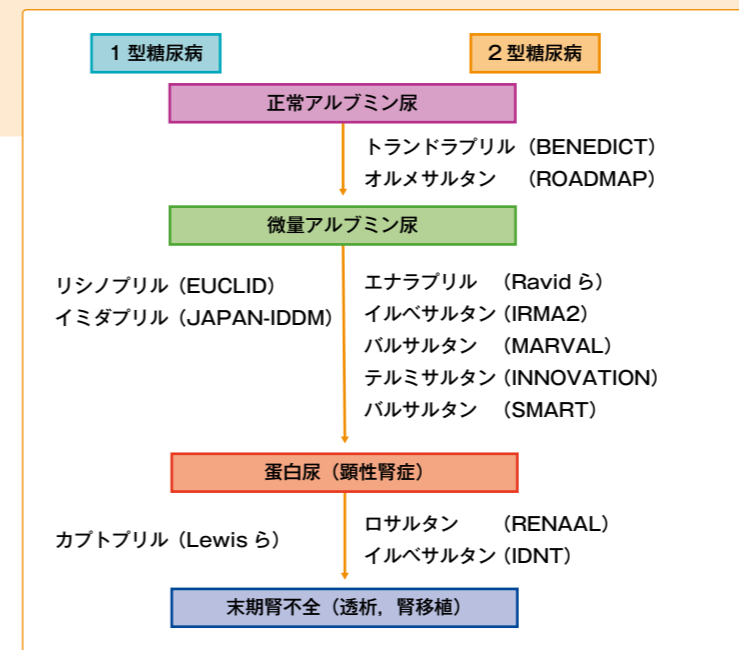


図1 糖尿病性腎症の病期別の大規模臨床試験

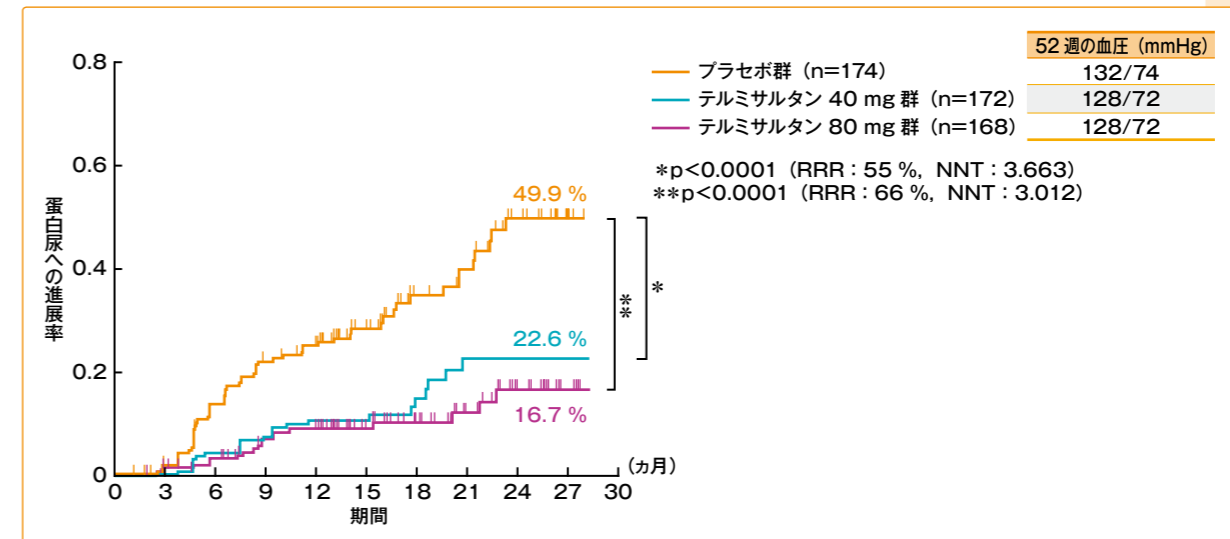


図2 INNOVATION試験における蛋白尿への移行率 (文献6)

日本でのエビデンスとして、テルミサルタン40mgあるいは80mg/日を投与したINcidence to OVer: Angiotensin II receptor blocker, Telmisartan, Investigation On type II diabetic Nephropathy (INNOVATION) studyが発表された⁶⁾。**図2**に示すように、テルミサルタン40mgあるいは80mg/日の投与は、プラセボ投与群に比較して、微量アルブミン尿から蛋白尿への移行を55%あるいは66%減少させた。また、ARBであるバルサルタンとCa拮抗薬であるノルバスク[®]を比較したShiga MicroAlbuminuria Reduction Trial (SMART) 試験

では、MARVALと同様、ARBのみが微量アルブミン尿を減少させた⁷⁾。

糖尿病性腎症の寛解/退縮

RA系阻害薬を用いて血圧を厳格に管理することにより、腎症の進展を阻止するだけでなく、蛋白尿を微量アルブミン尿に、微量アルブミン尿を正常アルブミン尿に戻せることが、多くの検討で明らかにされてきた (**図3**)。糖尿病性腎症の寛解や退縮と呼ばれる。ある程度進行するとpoint of no returnがあり、非可逆的と考えられてきた糖