

慢性糸球体腎炎患者におけるアンジオテンシンII受容体拮抗薬の有用性の検討

内科 藤澤 諭、山中龍太郎、香川 英俊、廣政 敏
上坂 好一、湯浅 志郎

Key words : 慢性腎臓病 (CKD)、IgA腎症、
ARB 蛋白尿

要旨

【目的】 慢性糸球体腎炎患者におけるアンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) の尿蛋白抑制効果、降圧効果について後ろ向きに検討した。

【対象と方法】 2008年11月から2011年12月まで当院で新たにARBを開始したCKD患者36症例 (糖尿病性腎症を除く) を対象に、臨床的背景及び治療効果について検討した。観察期間中に他の降圧薬、利尿薬、副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬、抗血小板薬の追加や増量があった症例については除外した。主要評価項目は、血圧、尿蛋白 (尿中蛋白/クレアチニン)、eGFRとして2ヶ月、4ヶ月、6ヶ月で評価した。

【結果】 診断は、慢性糸球体腎炎 (腎生検未施行) 24症例、IgA腎症8症例、巣状糸球体硬化症2症例、ループス腎炎2症例。CKD Stageは2004年のKDIGO国際分類に準じて、Stage 1 6症例、Stage 2 24症例、Stage 3 6症例。平均収縮期血圧 135.6 ± 21.0 mmHg、平均拡張期血圧 76.4 ± 14.3 mmHg、平均尿蛋白 1.61 ± 2.33 g/gCr、平均eGFR 74.4 ± 23.6 ml/min/1.73m²。血圧は、ARB投与2ヶ月後から、有意な降圧効果を認め、6ヶ月後まで持続した。尿蛋白は経時的に減少傾向がみられた。非ネフローゼ症例に限っての検討では、ARB投与2ヶ月後から有意な尿蛋白減少効果を認めた。また、IgA腎症症例での検討では、経時的に尿蛋白減少傾向はみられたが、症例数が少なく、投与2ヶ月

後のみで有意差を認めた。アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) は、IgA腎症をはじめとする非ネフローゼ症例で特に有用と考えられた。

緒言

慢性腎臓病 (CKD) とは腎障害 (尿蛋白) あるいは糸球体濾過量 (GFR) <60 ml/min/1.73m²が3か月以上続く病態と定義されている。このCKDにおいて主要な治療目的はCKDの進行抑制と心血管疾患 (CVD) の合併を予防することである。日本高血圧学会の「高血圧診療ガイドライン2009」においてCKDはCVDの強い危険因子であることが示された。そして高リスク群としてただちに降圧治療を開始するよう記載されている¹⁾。CKDの治療においても厳格な降圧に加え、適切な降圧薬の選択が必要であり、腎疾患・糖尿病を合併した高血圧ではRAS阻害薬が第一選択薬とされている。今回われわれは当院で治療した高血圧を合併したCKD患者においてRAS阻害薬のなかでARBの治療を開始した患者を抽出し、この治療効果をカルテベースで後ろ向きに検討した。

対象

慢性糸球体腎炎 (糖尿病性腎症、腎硬化症は除く) の臨床診断で2008年11月から2012年1月までの期間に「当科でARBを開始し、投与開始後、少なくとも4ヶ月はARB内服継続ができており当科で経過観察のできた」症例をエントリーした。しかし観察期間中、降圧剤、利尿剤、ステロイド、免疫抑制薬、抗血小板薬の追加や増量のあった症例は除外とした。この基準

を満たした36症例を対象とした。

方法

対象とした36症例においてARBの種類や用量は問わずに、投与開始から2か月後、4か月後、6か月後の尿蛋白（尿中TP/尿中クレアチニン比）・収縮期血圧・拡張期血圧・eGFRをアウトカム指標として後ろ向きに検討した。

結果

患者背景は、平均の投与開始年齢は 41.7 ± 15.9 歳。性別は男性20例（55.6%）、女性16例（44.4%）。喫煙率は記載があったものに関してのみで26例中8例（30.8%）。病理診断は腎生検未実施の慢性糸球体腎炎が24例（66.7%）・IgA腎症が8例（22.2%）・巣状糸球体硬化症が2例（5.6%）・ループス腎炎が2例（5.6%）。CKD stageは2004年のKDIGO国際分類に準じて、Stage 1が6症例・Stage 2が24症例・Stage 3が6症例。糖尿病の合併は1症例のみであり、HbA1cの平均はJDS値で $5.3 \pm 0.9\%$ 。収縮期血圧・拡張期血圧の平均はそれぞれ 135.6 ± 21.0 mmHg・ 76.4 ± 14.3 mmHg。尿中TP/尿中Crの平均は 1.61 ± 2.33 g/gCr。eGFRの平均は 74.4 ± 23.6 ml/min/1.73m²。ARBの種類はロサルタン26例、イルベサルタン7例、オルメサルタン2例、テルミサルタン1例。平均の用量は常用量を1とした場合 0.54 ± 0.20 。併用薬はACE阻害薬3例・直接的レニン阻害薬2例・アルドステロン拮抗薬1例・HMG-CoA酵素阻害薬7例・抗血小板薬6例・抗凝固薬2例・プレドニゾン5例・ミゾリビン5例・シクロスポリンA1例（表1）。

ARBの降圧効果は、投与前と比べ、収縮期血圧・拡張期血圧いずれにおいても2か月後・4か月後・6か月後と投与前に比べ有意差をもって血圧の低下を認めた（図1）。尿蛋白減少効果については2か月後・4か月後・6か月後と減少傾向は認めるものの、有意差をもって示すことはできなかった（図2）。ここで全36

症例の尿中TP/尿中Crをプロットすると一部のネフローゼを来している症例で尿蛋白が乱高下しているのが見て取れた（図3）。このためARB投与前にネフローゼを来していた5症例を除く31症例で再度解析を行った。この31症例での尿中TP/尿中Crは2か月後・4か月後・6か月後と投与前と比べ有意差をもって減少を認めた（図4）。またこのうち腎生検を行い、病理学的に診断のついた疾患のうち最多であったIgA腎症は8症例あった。この8症例で解析したところ尿中TP/尿中Crは2か月後・4か月後・6か月後と減少傾向は認めたものの、投与前と比べ有意差をもって減少を認めたのは2か月後のみであった（図5）。また全症例での解析でeGFRは増悪・改善ともに認められなかった（図6）。

考察

昨年、日本腎臓学会から一般医家を対象にしたCKDの診療指針であるCKD診療ガイドが改訂され、CKD診療ガイド2012が刊行された。ここで蛋白尿が独立した危険因子であることが強調され、CKDの重症度分類を原因疾患とGFRと蛋白尿にて分類するように変更された。また降圧治療としては降圧目標として診察室血圧で130/80以下と設定され、降圧薬の種類としては糖尿病合併CKDについてはレニン-アンジオテンシン系（RAS）阻害薬が第一選択薬として示され、糖尿病非合併CKDに関しては蛋白尿を合併した高血圧についてはRAS阻害薬が第一選択薬となっているが、正常蛋白尿（尿蛋白0.15 g/gCr未満）では患者の状態に合わせた降圧薬の選択をするように示されている²⁾。糖尿病合併CKDでは尿蛋白の減少効果³⁾や、微量アルブミン尿の出現を遅らせる効果⁴⁾が大規模研究で報告されている。しかしながら、糖尿病非合併CKDではRAS阻害薬の腎保護効果はベースラインの尿蛋白に依存するとの報告はある⁵⁾が、糖尿病合併CKDと比較して数は少ない。今回の我々の検討は糖尿病非合併CKD

(表1) 対象患者背景

対象症例数	36		
投与開始年齢	41.7 ± 15.9歳		
性別	男 20 (55.6%) 女 16 (44.4%)		
喫煙率	8/26 (30.8%)		
診断	慢性糸球体腎炎 (腎生検未)		24例
	IgA腎症		8例
	巣状糸球体硬化症		2例
	ループス腎炎		2例
CKDstage	Stage1		6例
	Stage2		24例
	Stage3		6例
糖尿病	あり	1例	なし
			35例
HbA1c	5.3 ± 0.9 %		
収縮期血圧	135.6 ± 21.0 mmHg		
拡張期血圧	76.4 ± 14.3 mmHg		
尿中TP/尿中Cr	1.61 ± 2.33 g/gCr		
eGFR	74.4 ± 23.6 ml/min/1.73m ²		
ARB	ロサルタン		26例
	イルベサルタン		7例
	オルメサルタン		2例
	テルミサルタン		1例
ARB用量 (常用量を1とした場合)	0.54 ± 0.20		
併用薬	ACE阻害薬		3例
	直接的レニン阻害薬		2例
	アルドステロン拮抗薬		1例
	HMG-CoA変換酵素阻害薬		7例
	抗血小板薬		6例
	抗凝固薬		2例
	プレドニゾロン		5例
	ミゾリピン		5例
	シクロスポリンA		1例

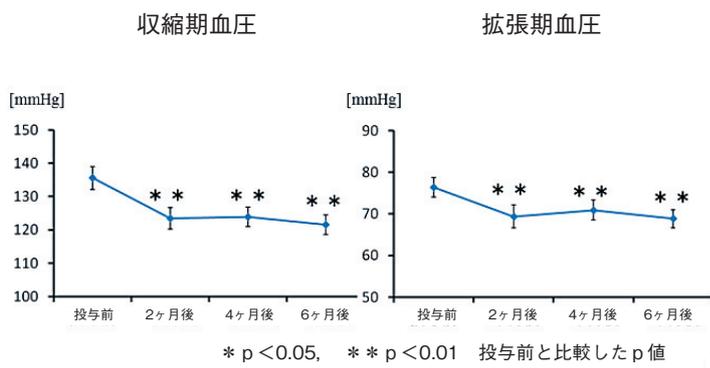


図1 ARBの降圧効果

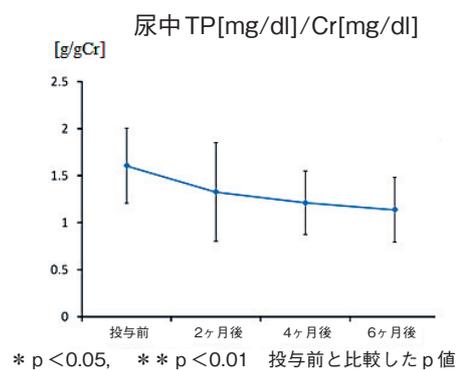


図2 ARBの尿蛋白減少効果

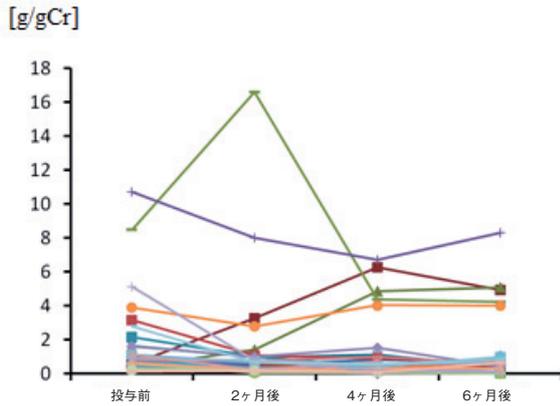


図3 全症例の尿蛋白の推移

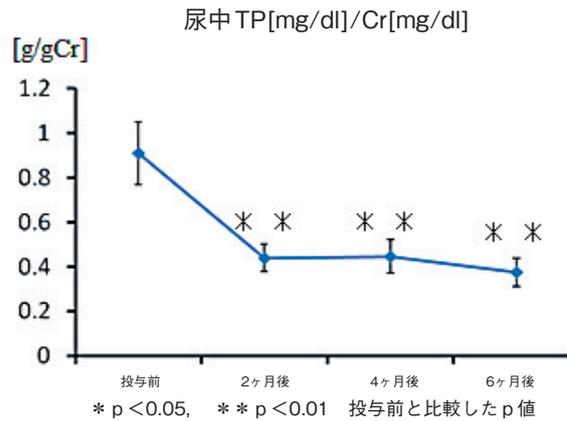


図4 非ネフローゼ症例での尿蛋白の推移

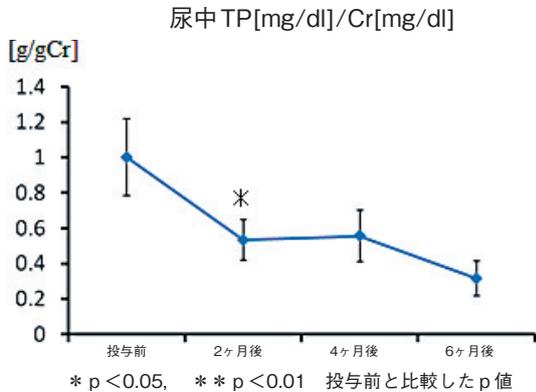


図5 IgA腎症の症例での尿蛋白の推移

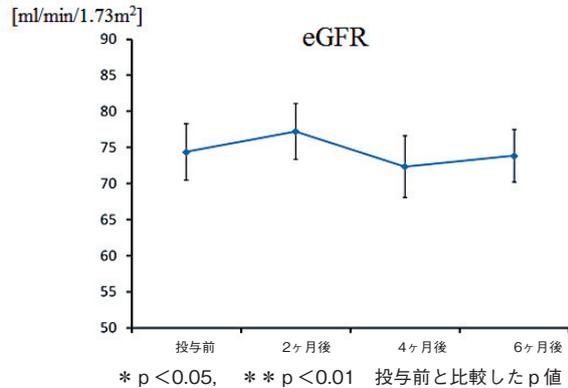


図6 eGFRの推移

での検討であるが、全例での検討では尿蛋白の推移では有意差をもって減少を認めることはできなかった。しかしながら開始時の尿蛋白がネフローゼに相当する量に満たないものでの解析では有意差をもって尿蛋白減少効果を認めた。これはARBの尿蛋白減少効果を得るためには早くからの投与が重要である可能性を示唆するものである。

またIgA症例のみでの解析では8症例と症例数は少ないためか、2か月後のみでしか有意差をもって尿蛋白の減少効果を示すことができなかった。今後より多くの症例での再度検討が必要と考える。IgA腎症に限った降圧薬の選択に関しては2011年に改訂されたIgA診療指針でもACE阻害薬・ARBを第一選択薬として挙げ

ている⁶⁾。また保険適用からは外れるが、正常血圧のIgA腎症においてもARBは尿蛋白の減少効果を示すとされており^{7) 8)}、ARBの蛋白尿減少効果は単なる降圧による以上の効果があると予想される。

結語

慢性糸球体腎炎に対するARB療法は、IgA腎症をはじめとする非ネフローゼ症例で有用と考えられた。

文献

- 1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会(編): 高血圧治療ガイドライン 2009, ライフサイエンス社, 2009

- 2) 社団法人日本腎臓学会(編): CKD診療ガイド2012, 東京医学社, 2012.
- 3) Imai E et al : Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia* 54: 2978–2986, 2011
- 4) Haller H et al: Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 364: 907-17, 2011
- 5) Ruggenenti P et al: Is the ONTARGET renal substudy actually off target?. *Nat Rev Nephrol* 5 : 436-437, 2009
- 6) 松尾 清一 ほか: IgA腎症診療指針－第3版－. *日腎会誌* 53: 123-135, 2011
- 7) Shimizu A et al: Low-dose losartan therapy reduces proteinuria in normotensive patients with immunoglobulin A nephropathy. *Hypertens Res* 31: 1711-7, 2008
- 8) Tomino Y et al: Antiproteinuric effect of olmesartan in patients with IgA Nephropathy. *Jnephrol* 22: 224-231, 2009