

尿蛋白陽性の非糖尿病性腎症患者に対する イルベサルタンの効果

金子佳賢¹ 丸山弘樹² 成田一衛¹

¹新潟大学大学院 腎・膠原病内科学 ²新潟大学大学院 腎医学医療センター

はじめに

ARBは降圧作用のみならず、その腎保護作用のエビデンスから、腎障害を合併する高血圧患者に対する第一選択薬として位置付けられている¹⁾。わが国では現在、ARBとしてロサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、テルミサルタン、オルメサルタン、イルベサルタン、アジルサルタンの7種類が使用可能であり、これらARBが共通にもつクラスエフェクトは、アンジオテンシンⅡ(AngⅡ)受容体1(AT₁)への結合阻害である。その一方、ARBの基本骨格に付着する側鎖の構造の違いが、AT₁への結合親和性に違いをもたらし、その結果降圧作用をはじめとしたAngⅡ拮抗作用に違いを生じることが報告されている²⁾。イルベサルタンは、ARBのもつクラスエフェクトとしての降圧効果および腎保護作用についてエビデンスを有するのみならず、クラスを超えたドラッグエフェクトとして、糖尿病性腎症における尿中アルブミン量の減量効果に加え、近位尿細管細胞における終末糖化産物受容体の発現抑制、単球細胞における核内因子κB(nuclear factor-κB: NF-κB)の活性抑制を介した単球走化性蛋白質-1(monocyte chemoattractant protein-1: MCP-1)の産生抑制作用、あるいはペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体γ(peroxisome proliferator-activated receptorγ: PPARγ)を活性化させ、アディポネクチンの分泌量を有意に増加することが報告されている³⁾。しかしこれら作用が、非糖尿病性腎症で蛋白尿を有する慢性腎臓病(CKD)患者でどのように作用するかは明らかとされていない点が多い。そこで筆者らは、蛋白尿を有し、糖尿病を合併していない日本人CKD患者を対象に、降圧および尿蛋白減少効果に加えて、イルベサルタンのもつ炎症性サイトカインやアディポカイン

に対する影響を検討した。

対象と方法

外来通院中で、糖尿病を合併していない日本人CKD患者のうち、本試験の参加に同意が得られた、随時尿による蛋白尿0.3 g/gCr以上を認める9例を対象とした。また全症例でレニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAA)系阻害薬としてACE阻害薬またはARBを内服しており、試験開始時にイルベサルタン100 mgの内服へと切り替えた。副腎皮質ステロイドを含む免疫抑制薬は使用しておらず、3ヵ月間の観察期間中において内服薬の変更・追加はない。

イルベサルタンへの切り替え時および切り替え開始から3ヵ月後、12ヵ月後に、診察時血圧および血清クレアチニン値による推定糸球体濾過量(eGFR)、血漿レニン活性(PRA)、血漿アルドステロン濃度(PAC)、尿中蛋白質、尿中クレアチニン濃度を測定し、イルベサルタンへの切り替え時および切り替え開始から3ヵ月後に血清および尿中MCP-1、血清アディポネクチン、8-ヒドロキシデオキシグアノシン(8-hydroxydeoxyguanosine: 8-OHdG)、L型脂肪酸結合蛋白質(fatty acid-binding protein, L-FABP)、マロンジアルデヒド低比重リポ蛋白(malondialdehyde-low density lipoprotein: MDA-LDL)を測定した。eGFRは、男性では $194 \times (\text{血清クレアチニン値})^{-1.094} \times (\text{年齢})^{-0.287}$ を用いて算出し、女性は上記推算式に0.739を乗じて推算した。血圧は5分間の安静後に座位にて測定し、採血は空腹時安静臥床30分後におこなった。統計解析は、対応のあるt検定あるいは分散分析でおこない、有意水準はp値が0.05未満の場合を有意と判定した。

表 1. 対象の臨床的背景

症例数 (男性/女性)	9 (5/4)	
年齢, 歳 (mean±SD)	66±11	
基礎疾患, n		
メサングウム増殖性糸球体腎炎	5	
IgA 腎症	2	
膜性腎症	1	
腎硬化症	1	
切り替え前投与薬, n		
カンデサルタン	8 mg	3
	4 mg	2
バルサルタン	80 mg	2
キナプリル	10 mg	2
併用薬, n (重複なし)		
Ca 拮抗薬	2	
ACE 阻害薬	3	

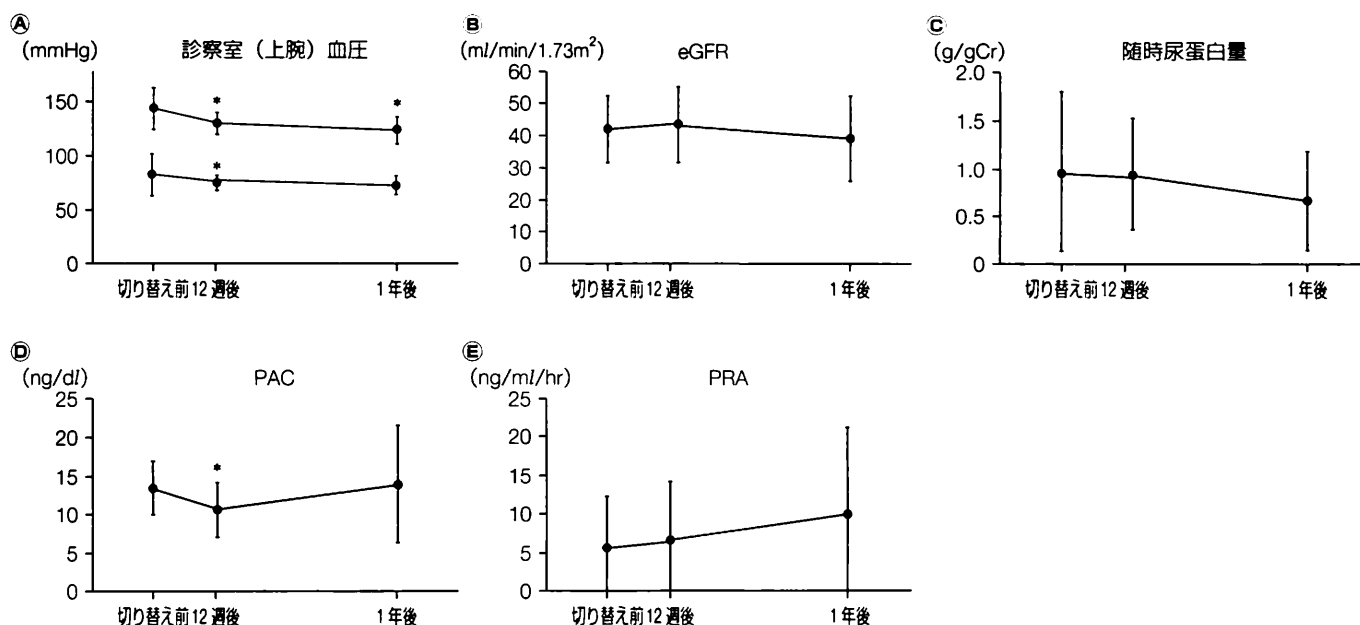


図 1. 診察室 (上腕) 血圧 (A), eGFR (B), 随時尿蛋白量 (C), PAC (D), PRA (E) に対する効果
 平均値±標準偏差, *p<0.05 (切り替え前に対して).

結果

1. 患者背景

対象症例の患者背景を表 1 に示す。平均年齢は 66±11 歳であり、男性は 5 例であった。糖尿病患者は認めず、5 例はメサングウム増殖性糸球体腎炎、2 例は IgA 腎症、ほか 1 例ずつ膜性腎症および腎硬化症患者であった。また、対象患者のうち、3 例はカンデサルタン 8 mg、2 例は同 4 mg、2 例はバルサルタン 80 mg、2 例はキナプリル 10 mg を内服していたが、全症例においてイルベサルタン 100 mg 内服に切り替えた。2 例で Ca 拮抗薬、3 例

で ACE 阻害薬を併用していた。また、3 ヶ月後から 12 ヶ月後のあいだに 2 例が脱落し、投与開始 12 ヶ月後は 7 例のデータで解析をおこなった。

2. 降圧作用

収縮期血圧は、イルベサルタンへの切り替え前で 145.0±19.4 (mean±SD, 以下同様) mmHg、切り替え 3 ヶ月後で 131.6±10.4 mmHg、12 ヶ月後で 125.4±12.5 mmHg、拡張期血圧は切り替え前で 83.0±4.6 mmHg、切り替え 3 ヶ月後で 75.7±6.8 mmHg、12 ヶ月後で 73.3±8.8 mmHg と、切り替え前に比較して統計

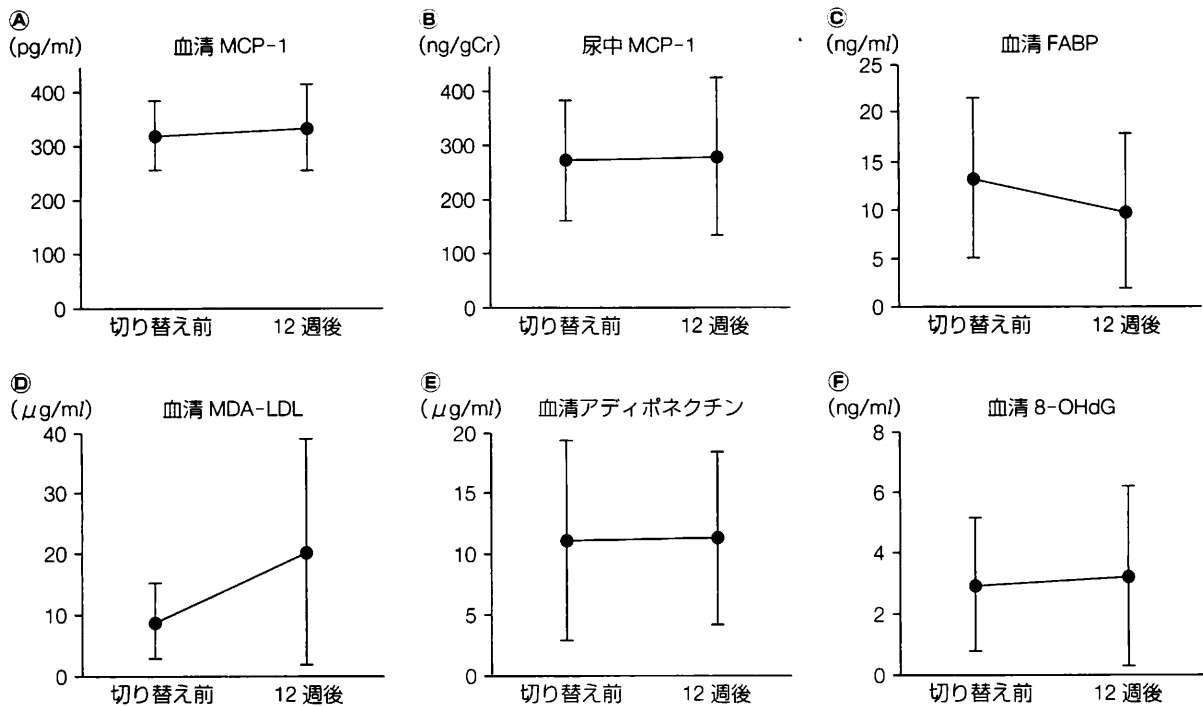


図 2. 血清 MCP-1 (A), 尿中 MCP-1 (B), 血清 FABP (C), 血清 MDA-LDL (D), 血清アディポネクチン (E), 血清 8-OHdG (F) に対する効果
平均値 ± 標準偏差.

学的に有意な血圧減少が、3ヵ月後、12ヵ月後の収縮期血圧および3ヵ月後の拡張期血圧に認められた (図 1 A).

3. 腎保護作用

eGFR は、イルベサルタンへの切り替え前で $42.3 \pm 10.3 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 、切り替え 3ヵ月後で $43.7 \pm 11.7 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 、12ヵ月後で $39.4 \pm 13.2 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ であり、尿蛋白量は切り替え前で $0.97 \pm 0.83 \text{ g/gCr}$ 、切り替え 3ヵ月後で $0.95 \pm 0.59 \text{ g/gCr}$ 、12ヵ月後で $0.68 \pm 0.53 \text{ g/gCr}$ と、切り替え前後で eGFR に有意な変化はなく、尿蛋白量は減少傾向にあるものの有意な変化は認めなかった (図 1 B, C).

4. RAA 系への影響

PRA および PAC は、イルベサルタンへの切り替え前でそれぞれ $5.7 \pm 6.6 \text{ ng/ml/hr}$ 、 $13.6 \pm 3.5 \text{ ng/dl}$ 、切り替え 3ヵ月後で $6.8 \pm 7.4 \text{ ng/ml/hr}$ 、 $10.7 \pm 3.6 \text{ ng/dl}$ 、切り替え 12ヵ月後で $10.2 \pm 11.1 \text{ ng/ml/hr}$ 、 $14.0 \pm 7.6 \text{ ng/dl}$ と、PRA は増加傾向にあるものの有意ではなく、PAC は切り替え 3ヵ月後に統計学的に有意に低下した

が、12ヵ月後には再上昇を認めた (図 1 D, E).

5. イルベサルタンのドラッグエフェクト

さらにイルベサルタンのもつドラッグエフェクトとしての抗炎症作用および脂質代謝に対する影響を検討するために血清および尿中 MCP-1、血清 L-FABP、MDA-LDL、アディポネクチン、8-OHdG を、全 9 症例においてイルベサルタンへの切り替え前および切り替え 3ヵ月後に測定したが、いずれも有意な変化を認めなかった (図 2).

考 察

イルベサルタンの腎保護作用については、2 型糖尿病患者を対象として末期腎不全、血清クレアチニン倍化、全死亡をエンドポイントとし、アムロジピン群との比較において 23% のリスク抑制を認めた IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) スタディや⁴⁾、早期腎症から顕性腎症への進展をエンドポイントとし、プラセボ群と比較して 150 mg で 39%、300 mg で 70% のリスク抑制を認めた IRMA-2 (IRbesartan in Patients with Type

2 Diabetes and MicroAlbuminuria, Study) スタディなど⁵⁾、海外での大規模臨床試験において実証されており、わが国においては微量アルブミン尿を伴う2型糖尿病患者を対象とした、イルベサルタンの降圧効果と尿中アルブミン改善効果を示したCENTRAIR (Clinical Efficiency Nagoya TRial: Albuminuria in hypertension with type 2 diabetes treated by IRbesartan) スタディが報告されている⁶⁾。しかし糖尿病以外の原疾患において蛋白尿を有するCKD患者に対する腎保護作用について検討した報告はまだ少なく、蛋白尿陽性の非糖尿病性腎症患者に対する降圧効果および腎保護作用を検討するため、本研究をおこなった。本研究では全症例ですでにRAA系阻害薬を内服しており、イルベサルタンへの切り替え効果を検討することとした。同じく他のRAA系阻害薬からイルベサルタンへの切り替え効果を評価した臨床研究として、日本人の2型糖尿病合併高血圧患者に対する降圧効果および尿中アルブミン排泄量の減少効果が報告されており⁷⁾、イルベサルタンが他のARBと比較してAT₁受容体への結合親和性が最も高いことが切り替えによる効果発現の理由であると考えられている。本研究においてもイルベサルタンへの切り替えにより収縮期血圧、拡張期血圧とも降圧効果を認めた。しかし蛋白尿については改善傾向を認めるものの統計学的有意差がつくまでには至らず、糖尿病性腎症とは異なる病態生理においては十分な蛋白尿抑制効果がみられない可能性や、すでにARB、ACE阻害薬が投与されていたため、それを上回る抑制効果がみられなかった可能性などが考えられる。

また、本研究では、他のRAA系阻害薬からの切り替えにより、3ヵ月後にはPACの有意な減少が示され、前述のように、イルベサルタンのもつAT₁受容体への高結合親和性によるアルドステロン分泌抑制作用であると考えられた。しかし一部の症例では投与開始12ヵ月後に、RAA系阻害薬投与後にPACが上昇するアルドステロン・ブレイクスルー現象が観察された。Bombackらの報告では、アルドステロン・ブレイクスルー現象はACE阻害薬やARB投与患者の30~40%に生じるとされており⁸⁾、AT₁受容体を介する以外の経路によりアルドステロン分泌が活性化されていると考えられている。アルドステロンはNaの再吸収を介して体液量増加、血圧上昇

をもたらすのみならず、心、腎、血管に対して炎症反応および線維化を促進する作用も報告されており⁹⁾、PACの継続的な抑制が今後の課題であると思われる。

一方、イルベサルタンのもつAT₁受容体を介さないドラッグエフェクトに関しては、NF- κ Bの活性を抑制することにより冠動脈内皮細胞のMCP-1分泌を抑制したり、PPAR- γ を活性化させ、アディポネクチン分泌量を増加させたりといった抗炎症作用が報告されており³⁾、前述の日本人の2型糖尿病合併高血圧患者を対象とした他のARBからの切り替え例においても、バルサルタンからイルベサルタンへの切り替え例において血清MCP-1および酸化LDLの低下が報告されている⁷⁾。本研究においても、イルベサルタンへの切り替えにより血清、尿中MCP-1濃度や血清酸化LDL値の減少効果の他、血清アディポネクチン増加や、酸化ストレスマーカーとしての血清L-FABP濃度や8-OHdG濃度の減少が期待されたが、本研究では有意な変化は認められなかった。本研究では対象となる症例数が少なく、切り替え前のRAA系阻害薬別にみた評価は困難であるが、比較する薬剤によってはこれらの作用が有意に認められる可能性もあり、今後の検討課題であると思われる。

■おわりに

尿蛋白陽性の非糖尿病性腎症患者に対して、RAA系阻害薬からイルベサルタンへの切り替えにより、長期間にわたる降圧効果が確認された。イルベサルタンへの切り替えにより、短期的にはPACを低下させたが、長期的なアルドステロン抑制に関しては今後の課題であると思われる。

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：高血圧治療ガイドライン2009，日本高血圧学会，東京，2009，p.46
- 2) Miura S *et al* : *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 12 : 1, 2011
- 3) Fujino M *et al* : *Hypertens Res* 33 : 1044, 2010
- 4) Lewis EJ *et al* : *N Engl J Med* 345 : 851, 2001
- 5) Parving HH *et al* : *N Engl J Med* 345 : 870, 2001

- 6) 平光伸也ほか：血圧 17：157, 2010
- 7) 緑川早苗ほか：血圧 17：954, 2010

- 8) Bomback AS *et al* : *J Am Soc Hypertens* 6 : 338, 2012
- 9) Bomback AS *et al* : *Nat Clin Pract Nephrol* 3 : 486, 2007