

対談

腎障害におけるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の役割と期待

人口の高齢化と生活の変化に伴う生活習慣病の増加が問題視されて久しい。

特に国民病といわれる糖尿病では、透析の導入や腎障害による死亡率の増加などが大きな問題となっているが、最近、早期よりレニン・アンジオテンシン系を抑制することによって、糖尿病性腎症の進展が抑制できることが、いくつかの大規模臨床試験により明らかとなってきた。

そこで今回は、腎保護を念頭に置いた高血圧症・糖尿病治療について、

東海大学総合研究所長の黒川清先生と、埼玉医科大学腎臓内科教授の鈴木洋通先生に話し合っていたいた。

なお、この対談は、第17回国際腎臓学会議（ドイツ・ベルリン）の会期中に現地で行われた。



東海大学総合研究所所長 黒川 清 先生



埼玉医科大学腎臓内科教授 鈴木洋通 先生

生活習慣病としての腎障害

黒川 生活習慣病は、本人が気づかないうちにさまざまな血管障害が進行してしまうところに大きな問題があります。代表的な生活習慣病のうち、もともと日本人に多かった高血圧症に対しては、戦後の減塩運動により食塩摂取量を11g/dayまで減少させることに成功しましたが、最近の10年間で、13g/dayまで再度増加してきています。一方、50年前は10万人ほどであった糖尿病患者は、現在700万人といわれており、近い将来には1,000万人に迫る勢いです。

糖尿病による血管障害のうち、欧米では心血管疾患が最も問題となっていますが、日本では、むしろ腎障害が非常に大きな問題なのです。なぜなら、日本の糖尿病患者の死因のうち、腎障害は11～12%を占めていて、腎障害以外の死因では悪性腫瘍(30%)や心筋梗塞(15%)、脳卒中(15%)など、糖尿病のない人たちの死亡原因とほぼ同じ割合を示しているからです。つまり、腎障害による死亡が糖尿病患者の大きな特徴といえます。また現在、毎年3万4,000人ほどの新規透析導入患者のうち、原因疾患の第1位として約40%を糖尿

病性腎症が占めています。糖尿病では高血圧症の合併率が非常に高く、高血圧治療の目標は、臓器保護作用、中でも腎保護を考慮することが重要と考えられます。1993年のLewis study以来、糖尿病での高血圧治療と腎障害に関するいくつかのlandmark studyといわれる大規模臨床試験が行われていますので、まず、これらの結果についてお話ください。

大規模臨床試験により明らかにされたサルタンの腎障害抑制作用

鈴木 landmark studyとしては、2001年にRENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) study、IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial)、IRMA II (Irbesartan in patients with type II diabetes and Micro Albuminuria) という3つの大きな試験が相次いで発表されました。これらの試験の共通点は、レニン・アンジオテンシン系を阻害するアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（サルタン）を使用しているということです。

対談 腎障害におけるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の役割と期待

RENAAL studyでは、蛋白尿を有する2型糖尿病患者にプラセボあるいはロサルタンを投与したところ、ロサルタン群はプラセボ群に比べ腎死を有意に抑制したとの結果が得られました。また血清クレアチニン値が2倍になる率を減少させ、さらに長期間使うことにより透析や腎死に至る率を有意に減少させたと報告されました。日本では、サルタンをいつまで使うべきかという論議がありますが、この結果を見てもわかるように、長く使っていくべき薬剤と考えています。

IDNTでは、Ca拮抗薬とサルタンであるイルベサルタン（日本未発売）を比較し、Ca拮抗薬はプラセボに比べ腎死を減少させなかったが、イルベサルタンは腎死を抑制し、しかも用量依存性が認められたと報告されています。さらにIRMA IIでは、糖尿病性腎症において非常に重要な微量アルブミン尿の抑制効果が示されました。糖尿病患者が将来腎障害を併発するかどうかは遺伝子診断でも判別できないので、糖尿病患者に対しては、腎障害を考慮してサルタンを積極的に使っていくことが必要と考えています。

黒川 もともとレニン・アンジオテンシン系の阻害が腎障害に有効だということは、1980年代に動物実験からBrennerらが報告していますが、最近はレニン・アンジオテンシン系を抑制する薬剤の中でもサルタンがかなり前面に出てくるようになりましたね。

鈴木 ACE阻害薬でも蛋白尿抑制作用はあるらしいということはわかっていましたが、今ひとつはっきりとした裏づけがありませんでした。しかしサルタンでは、例えばMARVAL (Micro Albuminuria Reduction with VALsartan)などで非常にはっきりとしたデータが示されています。その意味で、あえてACE阻害薬を使用する明確な理由が見つからないということだと思います。ただし、蛋白尿が減少した症例で本当に腎障害が抑制されているというデータはいまのところありません。次の腎臓学のターゲットとして、蛋白尿の減少が、例えば腎間質にどのような影響を与えているかといった、もう1歩踏み込んだ発表があるのではないかと期待しています。

全身の血管障害のマーカーとなる微量アルブミン尿

黒川 糖尿病患者において、微量アルブミン尿は腎障害のマーカーとしてのみならず、心筋梗塞や脳卒中の発症との間に相関関係が認められており、アルブミン排泄の増加とともに心血管イベントの危険度が高まるという報告がいくつもみられます。また高血圧患者でも、微量アルブミン尿は左室肥大や、動脈硬化を基盤とする心血管疾患に関係があると報告されています。さらにその後、一般住民においても、微量アルブミン尿は全死亡率および心血管障害死の独立した予測因子であることが示されました。私は、微量アルブミン尿は、全身の血管ダメージを表すマーカーとなり得るのではないかと考えています。

鈴木 第7次米国合同委員会案をはじめとする最近の高血圧治療ガイドラインでは、微量アルブミン尿が危険因子として記載されています。したがって、今後は各薬剤が微量アルブミン尿にどのような影響を与えるかという点が、より重要視されてくるでしょう。サルタンとCa拮抗薬で比較した試験では、双方とも微量アルブミン尿の減少効果があるが、サルタンの方が、より減少効果が高かったと報告されています。今後、サルタンが微量アルブミン尿に与える影響について、大規模な試験が行われるのではないかと思います。





東海大学総合研究所所長 黒川 清 先生
埼玉医科大学腎臓内科教授 鈴木洋通 先生

黒川 そうすると、はっきりした腎障害がみられなくても、例えば糖尿病のごく初期に微量アルブミン尿が検出された例では、血管全体のダメージを考慮して、サルタンなどでレニン・アンジオテンシン系をブロックすることを考えるべきですね。

鈴木 私は、微量アルブミン尿、血尿、糸球体濾過量(GFR)の低下のうちのどれかがみられたら腎障害を考える必要があると思っています。このような場合は、血圧をより厳格にコントロールすることはもちろん、全身の血管障害を防ぐ治療を積極的に行うべきだと思います。

黒川 微量アルブミン尿は、全身の血管をのぞく「窓」の役割を果たしているというわけです。血管を侵す疾患は生活習慣病に多いわけですから、例えば、糖尿病患者は年に2回くらい微量アルブミン尿を測定してみるべきではないでしょうか。そして、血圧が高いほど腎障害の進展が早いことがわかっているの、血圧が140-90mmHg以下だから大丈夫と考えるのではなく、より厳格に、特に蛋白尿が出現したら125-75mmHgを目標に治療に当る必要があります。医療経済学的面からみても、現在降圧薬は日本だけでも5,000～6,000億円という巨大市場となっていますが、透析市場は1兆円、1人の患者さんの1年間にかかる透析の費用は500万円といわれていますから、降圧治療の遅れによってより高額な医療費がかかることも認識しておくべきだと思います。



サルタンは蛋白尿のみられる症例のファーストチョイス

黒川 蛋白尿に対するサルタンの効果は、先ほどお話に出たいいくつかのlandmark studyで明らかになっています。進行した糖尿病患者の血圧を望ましいレベルまで下げるには多くの降圧薬を使う必要があると思いますが、より軽度の糖尿病を対象にする場合、サルタンはファーストチョイスになるでしょうね。

鈴木 日本では利尿薬の使用が極端に少ないですが、サルタンは利尿薬との併用がよい効果をもたらすことがわかっていますので、利尿薬とうまく併用することを考えていくべきです。これは、われわれ腎専門医の仕事だと思っています。

黒川 RENAAL studyで、サルタンを長期間使用すると腎死が減少するというデータが出ていますが、特に糖尿病では、血中カリウム濃度が上昇するのでは、とサルタンの投与を中止してしまうことが考えられます。実際にはRENAAL studyで、カリウム濃度の上昇によりサルタンの投与を中止したのは対象症例の1%以下だったのですが…。血清クレアチニン値が2～3mg/dLまで上昇したような例は、これはもう腎専門医が診ることになりますし、一般的には便秘に注意して、食事指導をきちんと行っていれば、サルタンを使っても高カリウムをあまり心配する必要はないと思います。

鈴木 クレアチニン値が2～3mg/dLになっても、そこですぐにサルタンの投与を止めてしまうことの方が怖いわけで、腎専門医も、専門家だからこそサルタンの投与を継続することを考えていくべきです。



対談 腎障害におけるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の役割と期待



現代人のレニン・アンジオテンシン系は常に亢進された状態

黒川 最近、血圧の日内変動、早朝高血圧が問題になっていますが、長時間作用型のサルタンは、レニン・アンジオテンシン系を長時間抑制するということに大きなメリットがありますね。

鈴木 アンジオテンシンⅡは、血圧を上昇させると同時に、血圧に対して変動性、“ゆらぎ”をもたらししています。例えば、立位になったとき、または朝起きたときに血圧が大きく変動するのもアンジオテンシンⅡの働きです。レニン・アンジオテンシン系が亢進していると、ゆらぎの振幅を大きくしてしまうわけです。血圧のゆらぎが一番起きやすいのは、やはり明け方、人間が覚醒してくるときだと思っています。特に、テルミサルタン(ミカルディス)は、24時間以上降圧効果が持続するので、朝方の血圧のゆらぎを抑えるのに効果的です。

黒川 日本人はもともと農耕民族ですから、100年位前まではあまり食塩がとれなかった。石器時代の人間の食塩摂取量は1.5g/day以下と考えられています。この時代には、レニン・アンジオテンシン系が活発に働いていないと血圧が維持できなかった。ところが現代は、食塩摂取が増えているにもかかわらずレニン・アンジオテンシンは完全には抑制されない、ので、比較的に活性化された状態と考えられますね。

鈴木 この状態では、ちょっとしたことでゆらぎが非常に大きくなるのだと思います。本来生命を守るためにあるレニン・アンジオテンシン系が何らかの形で破綻を来たしてしまっている人に対しては、やはり薬剤を使ってきちんと抑える必要があると思います。

黒川 大規模臨床試験でサルタンが使われるようになってから、蛋白尿の減少がみられ臓器保護も示されました。このような効果が明らかになっているわけですから、高血圧症や、高血圧を伴いやすい糖尿病をはじめとした生活習慣病では、サルタンを含めた十分な薬剤を使っていく必要があると思います。ただ、このあたりは医療経済、医療政策との兼ね合いの問題もありますが…。

鈴木 生活習慣病の治療に関しては、医療政策も大きな影響を与えます。今後は、現場の問題と医療経済との整合性がうまくとれるようなガイドラインを作っていくべきですね。

黒川 現在、日本腎臓学会では、蛋白尿が出現した際の実践的なプログラムを作り、まず限られた地域で実践してその効果を図ろうという試みを始めています。また医療政策に関しても、実地医療の現場や医師会からどんどん政策提言をしていくことも必要と思っています。本日はどうもありがとうございました。