

神奈川県学校・腎疾患管理研究会 医師部会・第35回研究会

日 時：平成15年12月13日(土) 15時～17時
場 所：神奈川県予防医学協会

講 演

「判定委員会担当市の学校検尿で尿異常を指摘され
管理されている症例の検討」

講 師 東海大学病院小児科

新 村 文 男

「降圧薬の腎保護作用」

講 師 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

佐 藤 武 夫

判定委員会担当市の学校検尿で尿異常を指摘され 管理されている症例の検討

東海大学医学部専門診療学系小児科講師

新 村 文 男

はじめに

神奈川県における学校検尿のシステムは、全国的にみても最もよく整備されているもののひとつであることは周知の事実である。現在、私が学童腎検診の判定委員会に参加させていただいている市には、海老名市、伊勢原市、秦野市、鎌倉市があるが、各市により検診の実際がやや異なるのもまた事実である。本稿では、各市における腎検診の概要を示し、とくに海老名市において行われている継続検尿をご紹介します。また、海老名市における実際の症例を呈示し、運動制限を含めた管理に関して私見を述べることとする。さらに、内科医との連携強化が求められているが、東海大学における内科との腎生検カンファランスにおいてとりあげられた症例の中で、そういった観点から興味深いと思われる症例を呈示する。

担当する4市における腎検診の概要

表1に海老名市、鎌倉市、秦野市、伊勢原市における腎検診の比較を示した。海老名市においては平成12年から、伊勢原市においては平成13年か

表1 担当各市の比較

	海老名市	鎌倉市	秦野市	伊勢原市
人口	12万人	17万人	17万人	10万人
判定委員会の開催回数	2回	2回	1回	1回 (以前は2回)
継続検尿の有無	あり	あり	なし	なし
3次検診の担当	予防医学協会	予防医学協会	医療機関	医療機関

ら、秦野市においては平成14年から、鎌倉市においては平成15年から判定委員会に参加させていただいている。各市の人口はおおよそその値を示したものである。

いずれの市においても春に1次検尿、2次検尿の後、連続して陽性を呈した児童生徒を対象にして3次検診が行われる。3次検診の方法は、各市において異なっている。海老名市においては市の施設、鎌倉市においては予防医学協会の施設に、対象となる学童を集めて3次検診を実施する。いずれも検尿に加えて問診、身体測定、血圧測定、血液検査、診察が行われ、検体は尿、血液とも神奈川県予防医学協会において検査されている。診察は新村が担当しているが、その際3次検診における尿所見、血液所見の結果がないので、1次、2次の検尿所見を基に腎検診の意義や考えられる病態などについて個別に説明している。その際、過剰な不安を持たせないように気をつけて説明を行っている。一方、秦野市および伊勢原市においては、地域の医療機関（開業医および総合病院、大学病院）が3次検診を担当し、一定の項目について問診、診察、検査を行い、その結果を判定委員会が集約する形をとっている。どの医療機関を受診するかは、親の判断に委ねられている。

上記のような、3次検診方法の違いに加えて、海老名市、鎌倉市においては、継続検尿というシステムが導入されている。これは、3次検診においても尿異常が認められた学童を対象として、その後も月に1回、学校に尿を持参してもらい、検尿を続けるというものである。どの児童において継続検尿が必要かに関しては、3次検診後に開かれる第1回判定委員会において判断される。継続

検尿は、夏休み明けの9月から行われ、翌年の2月まで続けられる。翌年の2月には第2回判定委員会が開かれ、継続検尿による継続管理となった児童を対象として、その後の継続検尿の必要性や、翌年度の3次検診での診察、採血の必要性などについて判断することとなる。

秦野市、伊勢原市においては継続検尿による継続管理は実施していない。したがって、判定会は年1回の開催で、各医療機関を受診した結果を参考に、運動制限の必要性、医療機関での継続した受診の必要性などについて判断している。伊勢原市においては、以前は2次検尿が終わった段階で、第1回判定委員会を開き、3次検尿の必要な児童のピックアップと、どの医療機関を受診するのが望ましいかといったことを判断していた。そして3次検尿が各医療機関で終了した後に、第2回判定委員会を開いて運動制限の必要性や医療機関での継続した受診の必要性などについて判断していた。しかし、平成16年度からは、2次検尿と3次検尿の間の判定委員会は開かず、連続して尿所見異常を呈した児童に対しては医療機関への受診を勧め、3次検診の後に判定委員会を1回のみ開く方法に変更した。

鎌倉市における学校検尿の特徴

鎌倉市における判定委員会の特徴は、上述した継続検尿システムに加えて、判定委員会の場に各学校の養護教諭が出席することである。児童の学校での様子や、要受診となった児童の受診状況などを確認することができる。また、蛋白尿単独の児童に対する早朝尿の採取法の確認であるとか、膿尿の児童に対する中間採尿の方法確認といったことを、養護教諭を通して、児童に指導してもらうことが可能となっている。また、中学校卒業に当たっては、腎臓手帳に判定委員会からのメッセージとして、今後の注意点などを記載し、その後の経過観察に役立ててもらおうような配慮をしている。

海老名市における学校検尿の特徴

海老名市においても、上述した継続検尿システムに加えて、中学校卒業時に、その後の経過観察を医療機関に依頼する必要がある児童に対して、

紹介状の発行を行っている。紹介先の医療機関に関しては、教育委員会を通して親の希望を聞いた上で、希望の医療機関宛に紹介状を発行している。また、海老名市の学校検尿の特徴として、継続管理をしている児童のなかで、必要と思われる一部の児童に関しては3次検診会場に会場してもらい、診察、血液検査、親への経過説明を行っている。不要な親の心配を取り除くような説明を行うことができる、あるいは、親の心配に直接応えることができる、さらに医療機関への受診の必要性に関して、実際に診察した上で判断できるといった点で有用であると考えている。

海老名市における症例の呈示

<症例1> 中学2年生 女子

小学校5年生の学校検尿ではじめて尿異常を指摘された。その際の検尿所見は、1次検尿では蛋白・潜血陽性で、2次検尿では蛋白(-)、潜血2+、沈渣赤血球10~19/各視野であったため、3次検診が行われた。3次検診では、血圧正常(104/50mmHg)、浮腫(-)、貧血(-)であった。早朝尿では蛋白(-)、潜血1+、沈渣赤血球5~6/各視野で、外来尿では蛋白1+、潜血3+、沈渣赤血球多数/各視野と外来尿での増悪傾向を認めた。血液検査では、BUN10、Cr0.4と腎機能は正常で、IgA112、C3 50と、補体の低下傾向を認めた。その年度の第1回判定会では、腎炎の疑いとするも、早朝尿の所見が軽微であること、腎機能および身体所見上、緊急を要するとは判断されないことから、継続検尿(NAG index、尿中Ca/Cr比の測定を含む)の上、継続管理が必要と判断した。その時点での管理区分は、異論もあると思われるがEとした。

その後、同年度の9月からの継続検尿にて、9月は蛋白(±)、潜血1+、10月は蛋白(-)、潜血1+、11月は蛋白1+、潜血(±)と経過していた。しかし、12月の検尿で蛋白1+、潜血3+、沈渣赤血球多数/各視野となり、予防医学協会から教育委員会・腎疾患判定委員会に連絡となった。判定委員会からの紹介状を作製し、それを持参した上で東海大学病院に受診となった。受診後の尿所見は、蛋白1+~2+、潜血2+~3+にて経

過し、血清補体価は正常下限をやや下回る程度で経過した。高血圧や浮腫は認めず、腎機能も正常で安定していたため、運動制限は行わずに管理区分はEとして管理した。蛋白尿は軽度であるが血清補体価が軽度低下を示す状態が持続するため、腎生検を施行したところ、focal MPGNと診断された。focal MPGNに対する治療は議論のあるところであるが、通常のMPGNに準じてメチルプレドニゾロン・パルス療法1クールと、引き続きプレドニゾロン1mg/kgの隔日投与による後療法を行った。その後、2年間の治療にて尿所見は正常化し、C₃ 91と補体価も正常化を認めている。

本症例は、3次検診で実際に患者を診察していなければ、より早い時期に要受診として扱われるべき症例であったといえる。海老名市では3次検診での診察所見からの印象を参考にでき、また、継続検尿というシステムを利用することで本件のような経過をとり得たと考えられる症例である。

<症例2> 中学3年生 女子

中学1年生の学校検尿で、はじめて尿異常を指摘された。1次検尿は蛋白尿、2次検尿では蛋白(煮沸)1+、潜血(-)、沈渣円柱(-)であったため3次検診受診となった。3次検診では、早朝尿の蛋白(-)、潜血(-)で、外来尿の蛋白1+、潜血(-)であった。血圧は正常で、浮腫もなく、血液検査でも特記すべき異常を認めなかった。祖母が透析中(原疾患不詳)という家族歴が認められた。その年の第1回判定会では、3次検診の尿所見としては厳密には起立性蛋白尿であるが、家族歴陽性であることもあり、継続検尿にてベア尿を複数回検尿した上で改めて判定し、異常がなければ観察を中止すればよいと考えた。したがって、この時点での管理区分はEとした。しかしながら、継続検尿にて早朝尿、登校尿ともに蛋白3+が続いたため、翌年2月の判定会では、まず、早朝尿の正確な採取(終身直前の排尿と、起床直後の採尿)を教育委員会、養護教諭を通して指導して頂き、かつ、中学2年生春の学校検尿で3次検診の受診対象者とし、採血も含めて経過観察が必要と判断した。この3次検診で、血圧は正常であったが、前脛骨部にごく軽度の浮腫を認め、採血にて

TP 6.2、BUN 14、Cr 0.5、T-Chol 251と低蛋白血症、コレステロール高値も認めた。これを受けて管理区分をDとして、かつ、要受診が妥当と判断した。東海大学小児科を受診して頂き、再び早朝尿の正確な採取を指導し、また、外来にての蓄尿を行い、1日尿蛋白排泄量を評価した。その結果、早朝尿にても蛋白2~3+が持続し、1日蓄尿でも0.91g/day、1.0g/dayという結果が得られたため、約6か月の経過観察の後に腎生検を行った。腎生検では糸球体病変は微小変化であり、蛍光抗体法でも免疫グロブリン、補体の沈着を認めなかった。電顕でも基底膜を含めて、特段の異常を認めなかった。蛋白尿の量が比較的多いことから、蛋白尿減少効果を期待して、ACE阻害薬の投与を開始したところ、徐々に尿蛋白の減少傾向が見られ、1日尿蛋白排泄量は約5か月後には0.3~0.4g/dayに減少した。腎生検所見で明らかな腎炎所見が無いことを確認した時点で、管理区分はEとした。

この症例は、継続検尿がなければ3次検診にて異常なし(起立性蛋白尿)として扱われたケースであり、継続検尿がその後の無症候性蛋白尿の診断に有用であった。

運動制限について

上述した海老名市の症例について、より強い運動制限が必要ではないかと指摘する先生方も多いかと思われる。私見ではあるが、診察や検査の結果、高血圧、浮腫、乏尿、腎機能低下などが無いことが確認されれば、原則として高度の運動制限は不要であると考えている。念のために運動制限を加えたとしても、尿所見が安定している、臨床症状が安定していることが確認されれば、次第に運動制限を解除する方向で検討することとしている。その背景には、運動制限が腎機能予後にとってどのような影響を与えるかに対する確たるエビデンスに乏しいということがある。1989年、北里大学腎センター、小児科に在籍中に運動負荷テストが腎機能、尿中2MG排泄に及ぼす短期的な影響を検討した経験では、クレアチニン・クリアランスの低下は運動中に軽度みられるものの、運動終了30分後には前値に復していた。FENa、FEK、FEUAはいずれも運動中に軽度上昇し、運動後30分

に前値、あるいはそれよりも低値を示すまで低下する傾向が見られた。尿中NAGには特段の変化を認めなかったが、尿中 2 MGは、運動中に増加する傾向を示し、その増加率は運動強度と弱いながらも相関を認めた。しかし、尿中 2 MGも運動終了30分後には前値に復しており、一過性の上昇であった。

諸家の報告をみても、運動により一過性にGFRが低下することは広く認められている。また、限外濾過率（限外濾過量÷腎血漿流量）の上昇があり、いわゆるhyperfiltrationの状況になるとの指摘もある。しかしながら、こういった変化は一過性であり、運動終了後比較的短時間で回復することも指摘されている。長期的な効果としては、腎炎患者において運動のトレーニングを行ったところ、トレーニング前には運動による一過性のCCr低下がみられたものの、トレーニング後にはCCrの低下を認めなくなり、トレーニング効果があるとの指摘もなされている。現時点においては長期的な腎機能への影響は不明と言わざるを得ない。

たしかに、長らく受診せずに数年ぶりに外来を訪れ、採血したら腎不全になっていたという苦い経験が積み重なり、運動制限の根拠となっているものと考えられる。したがって、運動制限には何らかの根拠が存在する可能性はあるが、現時点では少なくとも過度の運動制限は患児の社会的な発達を促す上でマイナスの面が大きく、その必要性について十分に検討される余地が大きく残されていると言える。

内科との腎生検カンファランスでの症例

本研究会でも、小児科医と腎臓内科医の連携強化が重要なテーマとして挙げられている。東海大学では小児科における腎生検症例は内科の腎生検カンファランスにおいて腎臓内科医とともに検討しており、そのカンファランスで目にした症例の中で小児科医の役割について考えさせられた症例があったのでそれを以下に簡単に呈示する。

<症例 1 >

19歳の男性で、3歳児健診にて血尿を指摘された。小学校1年生の時に血尿を指摘され、その後は他院にてフォローされていた。母親は、慢性

腎炎から末期腎不全となり血液透析を受けているが、血液透析開始後に難聴を指摘され、遺伝性腎炎の可能性が考えられている。本患者に対して小学校入学後に血尿のフォローがどの程度行われていたか詳細不明であるが、19歳の時に大学病院の腎臓内科を受診した時点では、尿蛋白3+、尿潜血3+、1日尿蛋白2.2g/day、血清Cr1.0mg/dl、BUN14と、高度蛋白尿を呈していた。腎生検の結果は、コラーゲンの染色性からAlport症候群と診断された。

本患者においては、中学校あるいは、高校のある時点において、定期的な外来通院が途絶えた可能性がある。血尿のみの場合に、どこまで外来通院にて経過をみるかは議論のあるところであるが、家族歴に透析患者がいる場合などにおいては、通院の頻度はともかく、検尿を継続することが重要であると思われた。同時に、蛋白尿の出現がどういった意味を持つかについても十分に説明しておくことで、検尿を継続することの必要性が伝わったのではないかと考えられた。

<症例 2 >

30歳女性。10歳の学校検尿で血尿・蛋白尿を指摘された。抗核抗体は陰性であったが、低補体血症があり、東海大学小児科にて腎生検が施行され、膜性増殖性糸球体腎炎と診断された。診断後は、他院にてステロイドパルス療法と経口ステロイド薬による治療が行われ、尿所見、補体価の正常化が確認されている。その後、16歳のときに、治療を継続中であつたにもかかわらず受診が途絶えてしまった。25歳のときに健康診断で蛋白尿を指摘され、大学病院の内科を受診するも、drop outし、30歳の時に再び蛋白尿3+を指摘された。この時は、低補体血症が認められており、1日尿蛋白も2.6g/dayとなっていた。腎機能は正常範囲であった。腎生検にて膜性腎症と診断され、何らかの自己免疫疾患も疑われている。

本患者においても高校入学に前後した時期に受診が途絶えてしまい、その後、蛋白尿の増加、低補体血症の再現などに気付かれないまま、長期間が過ぎている。小児科医として、どのようなことをしておけばこういった事態を防ぐことができたのか、検討、反省する余地があると感じた症例で

あった。

< 症例 3 >

58歳の男性。48歳の時から蛋白尿を指摘され、その後次第に腎機能が低下し、最終的に腎生検にて遺伝性疾患のひとつであるFabry病と診断された。家族歴において中学生か高校生の甥に蛋白尿陽性の学童がいるとのことであり、こういった場合に親戚の蛋白尿陽性者を診察している小児科医にどのようにして情報を伝えるか、あるいは伝えることの是非について考えさせられる症例であった。

さいごに

まとまりのない内容になってしまったが、腎臓検診であっても、病院における診療であっても、継続性が重要であり、長期の経過から学ぶことは多い。ここに紹介した海老名市の症例も、今後の経過に関しては十分な注意を払いつつみていく必要があり、また、そういった意識を患者自身にも持ってもらえるような努力も必要と考える。さらに、内科の先生にいかにもうまく橋渡しをするかといったことは、病院での診療のみならず、腎臓検診においても重要な課題であると考えます。

降圧薬の腎保護作用

聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科

佐 藤 武 夫

はじめに

腎臓は高血圧の主要な標的臓器であり、腎障害の増悪因子でもある。約33万人の高血圧患者を16年間追跡調査したMRFIT study (Multiple Risk Factor Intervention Trial) では、高血圧の程度が強くなるほど腎不全に至る危険率が高いことが明らかになった¹⁾。一方で臓器障害を伴う高血圧の治療においては、過度の降圧により臓器障害が逆に悪化するいわゆるJ型曲線の存在を考慮する必要があるが、腎障害とJ型曲線の関連は否定的である。MDRD (Modification of Diet for Renal Disease) studyでは慢性腎疾患を対象とし、降圧目標値により腎機能障害の進行度が異なるかどうかについて検討しているが、特に蛋白尿が1 g / 日以上の症例では降圧目標を低くすることにより腎機能低下の程度が軽減している²⁾。高血圧を有する2型糖尿病を対象にしたUKPDS (UK Prospective Diabetes Study) の解析では、やはり降圧を強めることにより細小血管症に関連するエンドポイントが減少している³⁾。以上より腎障害の管理においては厳格な降圧療法が極めて重要である。さらに本来の降圧作用とは別に降圧薬の腎保護作用が最近注目されている。高血圧をともなった腎障害の管理においては降圧効果だけでなく腎保護作用を考慮して降圧薬を選択する必要がある。本稿ではまず各種降圧薬の腎保護作用のメカニズムとエビデンスについて概説し、さらに腎障害の管理における降圧薬使用のポイントについて言及する。

各種降圧薬の腎保護作用について

1. アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬

1) ACE阻害薬における腎保護作用のメカニズム

ACE阻害薬は主に輸出細動脈拡張作用により糸球体内圧を低下させ腎保護作用を示す。ただしこの作用が降圧効果に依存しない糸球体血行動態への作用のみで説明できるかについては明らかでない。また糸球体硬化が進行する過程で内皮細胞障害、メサンギウム細胞障害および上皮細胞障害が認められる。これらの細胞障害にはA が深く関わっているため、ACE阻害薬はこれらの細胞障害を軽減する作用も有していると考えられる。後述のアンジオテンシン 受容体拮抗薬 (ARB) も機序は異なるがACE阻害薬と同様にA 作用を抑制する薬剤であり、腎保護作用の機序でも共通点が多い。ARBにはないACE阻害薬の特徴的な作用として、ブラジキニンの分解抑制によるカリクレイン - キニン系の活性化と一酸化窒素の合成亢進があるが、これらの作用が腎保護作用にどの程度関わっているかは明確でない。

2) 臨床試験よりみたACE阻害薬の腎保護効果

(表 1)

糖尿病性腎症以外の慢性腎疾患

REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy) study⁴⁾はACE阻害薬単独での腎保護作用を非糖尿病性慢性腎疾患で検討した大規模臨床試験であるが、ACE阻害薬ラミプリルの蛋白尿減少作用と腎保護効果が証明されている。AIPRI (ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency) study⁵⁾はACE阻害薬ベナゼプリルの非糖尿病性慢性腎機能障害症例における腎保護作用を検討しているが、蛋白尿の減少と腎機能障害の進展抑制効果が認められた。またAASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension) は黒人の腎

表1 ACE阻害薬の腎保護作用に関する代表的なエビデンス

	ACE阻害薬 vs. 対照薬	Ca拮抗薬 併用	対 象	症例数 (追跡期間)	結 果		文 献
					蛋 白 尿	腎 機 能	
Lewis study	カプトプリル vs. プラセボ	なし	糖尿病性腎症(1型糖尿病) TUP0.5g/日以上 Cr2.5mg/dl以下	409例 (4年)	有意に減少	血清クレアチニンのダブリ ングのリスクが48%減少	N Engl J Med 1993;329:1456.
MCS(Micro- albumiuria Captopril Study)	カプトプリル vs. プラセボ	なし	糖尿病性腎症(1型糖尿病) 正常血圧 微量アルブミン尿	235例 (2年)	顕性蛋白尿への移行を有意 に抑制(カプトプリル群7.2%, プラセボ群21.9%, RR 69.2%)	カプトプリル群でCcrの低下 が抑制される傾向(カプトプ リル群-1.4に対しプラセボ 群-6.4ml/min/1.73m ²)	Diabetologia 1996;39:387.
AIPRI study	バナゼプリル vs. プラセボ	あり (50%)	種々の原因による腎機能障害 TUP平均1.8g/日 Gr1.5~4.0mg/dl	583例 (3年)	有意に減少 3年後にベースラインの29% 減少	血清クレアチニンのダブリ ングあるいは透析導入のリ スクが53%減少	N Engl J Med 1996;334:939.
REIN study	ラミプリル vs. プラセボ	不明	高血圧を有する非糖尿病性の 腎機能障害 TUP1g/日以上 Ccr20~70ml/min	352例 (3年)	有意に減少 3年後にベースラインの55% 減少	血清クレアチニンのダブリ ングあるいは透析導入のリ スクが53%減少	Lancet 1997;349:1857.
EUCLID	リジノプリル vs. プラセボ	なし	糖尿病性腎症(1型糖尿病) 正常血圧 正常あるいは微量アルブミン尿	530例 (2年)	リジノプリル群でアルブミ ン尿が有意に減少、とくに 微量アルブミン尿群で低下 率が大きい	Not determined	Lancet 1997;249:1787.
Ravid's study	エナラプリル vs. プラセボ	なし	糖尿病性腎症(1型糖尿病) 正常血圧 正常アルブミン尿	156例 (6年)	エナラプリル群で正常アル ブミン尿から微量アルブミ ン尿への移行が抑制(エナラ プリル群6.5%vs. プラセボ 群19%, RR12.5%)	エナラプリル群でCcrの減少 が有意に抑制(エナラプリル 群1.78±0.13→1.63±0.12, プラセボ群1.81±0.15→ 1.57±0.17ml/sec)	Ann Int Med 1998;128:982.
AASK study	ラミプリル vs. アムロジピン vs. メトプロロール	あり (63%)	高血圧性腎硬化症 Ccr20~65ml/min	1,094例 (中間解析)	UP/Cr比がアムロジピン群 で58%増加したのに対し、 ラミプリル群では20%減少	エンドポイント(GFRが50% 以上減少あるいは25ml/min 以下あるいは末期腎不全) のリスクがアムロジピン群に 比べラミプリル群で38%減 少	JAMA 2001;285:2719.
HOPE and MICRO-HOPE substudy	ラミプリル vs. プラセボ	あり (43%)	糖尿病性腎症 (2型糖尿病が97%以上) 微量アルブミン尿(30%) および正常アルブミン尿	3,577例 (4.5年)	顕性蛋白尿への移行をラミ プリルが有意に抑制(RR 69.2%)	Not determined	Lancet 2000;355:253.
JAPAN-IDDM	カプトプリル or イミダプリル vs. プラセボ	なし	糖尿病性腎症(1型糖尿病) 尿中アルブミン 30mg/day以上(微量アルブミン以上) 血清クレアチニン2以下	79例 (平均 約1.5年)	ACE阻害薬投与群でアルブ ミン尿排泄量の増加が有意 に抑制(プラセボ群72%増加, カプトプリル群6%上昇、イ ミダプリル群41%上昇)	3群で有意な差はなし	Diabetes Res Clin Pract 2002;55:113.

硬化症例に対し、ACE阻害薬ラミプリル、Ca拮抗薬アムロジピン、遮断薬メトプロロールを用い腎機能障害の進行度を比較検討している。つい最近の中間報告ではラミプリル群がアムロジピン群に比べ糸球体濾過率の減少抑制あるいは抗蛋白尿作用などの腎保護作用で優れていることが明らかになった⁶⁾。しかしAIPRI研究およびAASK研究ではCa拮抗薬が併用されており、ACE阻害薬が単独で腎保護作用を示したと断定することには疑問が残る。

糖尿病性腎症

Lewis study⁷⁾はACE阻害薬単独の腎保護作用を1型糖尿病による糖尿病性腎症で顕性蛋白尿を呈している症例について検討した大規模臨床試験であり、ACE阻害薬の蛋白尿減少作用と腎保護効果が証明されている。Ravid's study⁸⁾およびMicroalbuminuria captopril study⁹⁾は正常血圧の1型糖尿病患者でそれぞれ正常アルブミン尿および微量アルブミン尿を呈している症例にACE阻害薬エナラプリルおよびカプトプリルを投与することにより、いずれの病期でも腎症の進行が抑制されることが明らかになった。EUCLID (EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in IDDM) studyは正常血圧の1型糖尿病で正常アルブミン尿あるいは微量アルブミン尿を呈する患者群にACE阻害薬リジノプリルを投与しその後のアルブミン尿の変化を検討しているが、やはりいずれの病期でも抗アルブミン尿効果を示し、特に微量アルブミン尿の時期で有用性が高かったことを報告している¹⁰⁾。HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) studyの中で糖尿病症例を抜粋してACE阻害薬ラミプリルの腎症に対する効果を検討したサブ解析では、早期腎症から顕性腎症への移行がラミプリルにより有意に抑制されている¹¹⁾。最近報告されたJAPAN-IDDM studyは1型糖尿病で微量アルブミン尿および顕性アルブミン尿を呈する患者群に対するACE阻害薬の有用性を検討した本邦でのrandomized controlled trialである。ACE阻害薬としてイミダプリルとカプトプリルが用いられているが、いずれの薬剤でもまたいずれの病期においてもACE阻害薬の抗アルブミン尿効果が証明されている¹²⁾。

2. アンジテンシン 受容体拮抗薬 (ARB)

1) ARBにおける腎保護作用のメカニズム

アンジオテンシンの型受容体(AT1)受容体を競合的に阻害することによりA₁の作用を抑制する薬剤であり、基本的にはACE阻害薬と同じ機序で腎保護作用を示す。ただし、ACE阻害薬に認められるブラジキニン増加作用がないのでACE阻害薬の副作用である咳は認められない。ARBは受容体レベルでA₁作用をブロックするので、ACE阻害薬に比べA₁抑制作用は強い。その結果血中のA₁濃度が上昇し、2型のA₂受容体(AT2受容体)に結合する。AT2受容体を介する作用はAT1受容体による作用に拮抗的な役割を示している。

2) 大規模臨床試験よりみたARBの腎保護効果

(表2)

最近2型糖尿病による糖尿病性腎症におけるロサルタンとイルベサルタンの腎保護作用が大規模臨床試験によって明らかになった。RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan)試験ではロサルタンの蛋白尿減少作用および末期腎不全への移行率減少が報告されているが、70%の症例でCa拮抗薬が併用されており、腎保護作用がロサルタン単独のものであるかは定かでない¹³⁾。一方IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial)ではアムロジピンとの比較を行っているが、降圧作用とは独立したイルベサルタンの蛋白尿減少効果と腎機能の悪化阻止作用が証明された¹⁴⁾。さらに2型糖尿病で微量アルブミン尿を呈している早期糖尿病性腎症に対してイルベサルタンを投与し、その後の腎症の進行について解析した臨床試験ではイルベサルタン投与により用量依存的に顕性腎症の発症は減少している¹⁵⁾。MARVAL (Microalbuminuria Reduction With VALsartan)試験では微量アルブミン尿を呈する2型糖尿病患者にARBバルサルタンあるいはCa拮抗薬アムロジピンを投与し、血圧と微量アルブミン尿の推移を解析しているが、バルサルタンはアムロジピンと同等の降圧作用を示し、さらにアムロジピンを上回る微量アルブミン尿低下作用を示した。この結果はARBバルサルタンの降圧作用に依存しない抗蛋白尿作用の存在を示唆している¹⁶⁾。

表2 ARBの腎保護作用に関する代表的なエビデンス

	ARB vs. 対象薬	Ca拮抗薬 併用	対 象	症例数 (追跡期間)	結 果		文 献
					蛋 白 尿	腎 機 能	
IDNT	イルベサルタン vs. アムロジピン vs. プラセボ	なし	高血圧を呈する 糖尿病性腎症（2型糖尿病） TUP1.6~5.4g/日 Cr1.0~3.0mg/dℓ（女性） 1.2~3.0mg/dℓ（男性）	1,715例 (約2.6年)	イルベサルタン群で33%減少、 アムロジピン群で6%減少、 プラセボで10%減少	イルベサルタンvs.アムロジ ピン、血清クレアチニンの ダブリングのリスクが37% 減少、末期腎不全のリスク が23%減少	N Engl J Med 2001;345:851.
RENAAL study	ロサルタン vs. プラセボ	あり(80%)	高血圧を呈する 糖尿病性腎症（2型糖尿病） TUP0.5g/日以上 Cr1.3~3.0mg/dℓ	1,513例 (3.4年)	35%減少	血清クレアチニンのダブリ ングのリスクが25%減少、 末期腎不全のリスクが28% 減少	N Engl J Med 2001;345:861.
IRMA2 study	イルベサルタン vs. プラセボ	あり(イルベサ ルタン150mg群 で35%, 300mg 群で45%, プラ セボ群で55%)	糖尿病性腎症（2型糖尿病） 微量アルブミン尿	590例 (2年)	プラセボ（14.9%）に対し 300mgイルベサルタン投与群 （5.2%）では顕性腎症への 移行を有意に抑制	プラセボ、150mgおよび300mg イルベサルタン群で有意差 なし	N Engl J Med 2001;345:870.
MARVAL study	バルサルタン vs. アムロジピン	なし	糖尿病性腎症（2型糖尿病） 高血圧あるいは正常血圧 微量アルブミン尿	332例 (2年)	アルブミン尿減少率がバル サルタン群（44%）でアム ロジピン群（8%）よりも 有意にアルブミン尿を抑制、 高血圧および正常血圧例い ずれでもバルサルタンによ りある嚙民尿は低下	Not determined	Circulation 2002;106:672.

3. Ca拮抗薬

1) Ca拮抗薬の腎保護作用のメカニズム

Ca拮抗薬には輸入細動脈拡張作用があるので、全身血圧がコントロールされていない状態では理論的に糸球体内圧は上昇する。しかし、十分な降圧を行えば糸球体内圧は低下し腎保護作用を示すと考えられる。また前述したように長時間作用型Ca拮抗薬であるマニジピンあるいはエホニジピンは輸出細動脈拡張作用も有しており、これらでは後負荷減少による糸球体内圧低下作用も期待できる。一部細胞増殖抑制作用、細胞外基質産生抑制作用あるいはNO合成増加作用などが実験モデルで報告されているが、臨床的にどの程度の意味を持つかについては今後の検討が必要である。

2) Ca拮抗薬の腎保護効果についてのエビデンス

ACE阻害薬あるいはARBと異なりCa拮抗薬が単独で腎障害の進展を抑制するという大規模臨床試験による報告は現時点ではないが、Ca拮抗薬の腎保護作用を示唆する報告は散見される。1992年Zucchelliらは非糖尿病性慢性腎障害の症例で、Ca拮抗薬ニフェジピンの腎保護効果はACE阻害薬カプトプリルと同等であったと報告している¹⁷⁾。J-MINDは本邦における糖尿病性腎症に対するACE阻害薬エナラプリルとCa拮抗薬ニフェジピンの効果の比較試験であるが、ニフェジピンの微量アルブミン尿減少効果はエナラプリルと同等であり、Ca拮抗薬による腎保護作用が示唆された¹⁸⁾。エホニジピ

ンは輸出細動脈拡張作用を示すことが指摘されているが、種々の慢性腎疾患にエホニジピンとACE阻害薬を投与し、腎保護作用を比較した検討では、エホニジピンにACE阻害薬と同等の腎保護作用が認められており、今後より規模の大きな臨床試験が待たれる。またACE阻害薬あるいはARBの腎保護作用を示した大規模臨床試験の中で、AIPRI、AASKおよびRENAAL試験では50%前後の症例にCa拮抗薬が併用投与されている。この事実は腎保護を考慮した降圧目標を達成するためにCa拮抗薬がいかに有用であるかを間接的に示しているとも考えられる。

腎障害に対し降圧薬を用いる際のポイント

1. A 抑制薬かCa拮抗薬のいずれを第一選択薬として用いるか？

1) 糖尿病性腎症

これまでのエビデンスから判断すると糖尿病性腎症におけるA 抑制薬の優位性はゆるぎないものになりつつあり、最近特にその傾向が強い。図1はA 抑制薬の糖尿病性腎症における有用性が証明された臨床試験を病期別にまとめたものであるが、どの病期においてもA 抑制薬は幅広い腎保護作用を示す。また注目すべきは特に1型糖尿病では正常血圧でまだ正常アルブミン尿の時期でもA 抑制薬の腎保護作用が証明されていることである。最近報告された米国糖尿病学会の勧告でもこれまでのエビデンスを基に糖尿病性腎症の基本治

図1 糖尿病性腎症の病期とA 抑制薬による臨床試験の関係

	腎症前期	早期腎症	顕性腎症	腎不全期
1型糖尿病 (正常血圧)	Ravid's study	MCS		
	EUCLID			
1型糖尿病 (正常血圧+高血圧注1)			Lewis study	
	JAPAN-IDDM			
2型糖尿病 (高血圧、一部正常血圧注2)	HOPE and MICRO-HOPE substudy注3	MARVAL	RENAAL	
		IRMA2	IDNT	

注1 高血圧の割合：Lewis study：約75%、JAPAN-IDDM：30%以下

注2 高血圧の割合：IRMA2、RENAAL、IDNT：100%、MARVAL：約60%、HOPE：約50%

注3 HOPE and MICRO-HOPE substudyには数%の1型DMが含まれる。

白抜き文字はARB、その他の黒字はACE阻害薬による臨床試験を示す。

療におけるA 抑制薬の重要性が明記されている。すなわちACE阻害薬は血圧に関係なく、微量アルブミン尿あるいは顕性蛋白尿を呈する1型糖尿病で有用性が証明されており、一方ARBは特に微量アルブミン尿あるいは顕性蛋白尿を呈する高血圧合併2型糖尿病患者における腎保護作用が期待できることである。まだ検討の余地はあるが糖尿病性腎症の治療方針として、1型糖尿病ではたとえ正常血圧で正常アルブミン尿の状態でもACE阻害薬を中心に、また2型糖尿病では遅くとも微量アルブミン尿の時期に、特に高血圧を呈する群では積極的にARBを中心とした治療戦略が必要である。しかし、前述のようにRENAALでは70%の患者にCa拮抗薬が併用投与されている。このことは特に高血圧を呈する糖尿病性腎症では、ARB（おそらくACE阻害薬も）が単独で腎保護作用を示すと断定することはできず、このような状況下ではCa拮抗薬の併用により十分に降圧することにより腎保護作用をもたらすと考えられる。特に本邦では塩分摂取量過多であり、レニン・アンジオテンシン系が抑制されている傾向にあり、ACE阻害薬あるいはARBは効きにくい。糖尿病性腎症の高血圧合併例における降圧療法としては、基本的にはACE阻害薬あるいはARBにJ-MINDでも有用性が証明されているCa拮抗薬を併用し、十分に降圧を図ることが重要である。

2) 糖尿病性腎症以外の慢性腎疾患

REIN、AIPRIおよびAASKは非糖尿病性の慢性腎障害におけるACE阻害薬の有用性を検討した代表的な大規模臨床試験である。REINはACE阻害薬単独での腎障害進展抑止効果が認められているが、AIPRIおよびAASKでは50%前後の症例にCa拮抗薬が併用投与されている。この事実は糖尿病性腎症と同様に、非糖尿病性の慢性腎疾患においても特に高血圧合併例では、腎保護を考慮した降圧目標を達成するためのCa拮抗薬併用の有用性を否定するものではないと考えられる。

2 血清クレアチニン値が高値の場合どうするか？

Ca拮抗薬は血清クレアチニン値に関係なく使用できるが、問題はA 抑制薬である。欧米では血清クレアチニン値に関係なく常用量が投与されており、この目的は腎保護だけでなく心保護作用も

含まれていると考えられる。本邦では血清クレアチニン値が特に3.0mg/dl以上の症例では慎重投与という保険適応上の制限はありこれまでどちらかという消極的であったが、最近ではこのような場合でも積極的に投与されるようになりつつある。ただし投与量については原則として少量（常用量の半量）から投与したほうが安全である。またACE阻害薬を投与すると一時的に血清クレアチニン値が上昇することはよく経験されることである。これは腎機能の悪化を示すものではなく、糸球体内圧が減少していることを示す所見であり、長期間GFRが維持される現われととるべきであろう。血清クレアチニン値の上昇が30%以内の上昇なら継続すべきであると考えられる。むしろこれらの薬剤の中止を考慮する必要があるのは高カリウム血症である。血清カリウム濃度には血清クレアチニン以上に注意が必要である。またACE阻害薬とARBの代謝経路を考えると、ACE阻害薬は主に腎代謝、ARBは主に肝代謝であるので腎機能障害があり、血清クレアチニンが高値の場合は理論的にARBが比較的 safely に投与できる。

3. ACE阻害薬とARBの併用投与の可能性

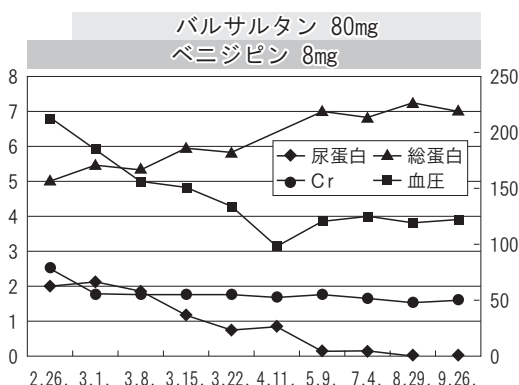
この数年ACE阻害薬とARBの併用により腎保護作用の相乗効果が認められるかどうかについて注目されている。この試みはARBとACE阻害薬のそれぞれのアドバンテージである内因性A 増加作用とカリクレイン・キニン系活性化両者による相乗効果を目的としている。CALM (Candesartan and lisinopril microalbuminuria) 研究では高血圧と微量アルブミン尿を有する2型糖尿病患者にARBカンデサルタンあるいはACE阻害薬リジノプリルの単独投与と併用療法を行い、その後の血圧と微量アルブミン尿の推移を検討している。カンデサルタンとリジノプリル単独投与は同等の降圧効果と微量アルブミン尿減少作用を示し、さらに両者の併用により降圧作用と抗アルブミン尿作用に相乗作用が認められている¹⁹⁾。またクレアチニンクリアランスが20~45ml/minの慢性腎不全症例108例を対象とした検討では、ACE阻害薬ベナゼプリルに高容量のバルサルタンを併用し、レニン・アンジオテンシン系を強く抑制することにより、降圧および抗蛋白尿作用に相乗効果が認められて

いる²⁰⁾。このようにACE阻害薬とARBの併用療法の臨床的有用性が一部報告されているが、ACE阻害薬の併用により理論的にARBによるA 合成は抑制されるのでこの併用が生理的にどのような意義をもつかは今後の検討が必要である。

症 例

症例は22歳の男性で、視力障害を主訴に来院した。5年前から学校検診で蛋白尿と血尿を指摘され、4年前に腎生検を施行されIgA腎症と診断された。その際の血圧は120/70mmHg,血清Cr0.7mg/dl,尿蛋白0.3g/日であった。その後塩酸ジラゼップの投与をうけながら外来で経過観察されていたが、自己判断で通院中止。本年2月から突然左の視力障害が出現し、精査加療の目的で入院となった。入院時血圧210/120mmHgと著明な高血圧を呈し、また両側の眼底出血が認められた。尿蛋白2.1g/日,血清Cr2.6mg/dlとそれぞれ上昇していた。2回目の腎生検を施行したが、基本的にはIgA腎症の像であったが、1回目に比べ糸球体硬化と尿管間質病変の増悪が認められた。カルシウム拮抗薬ベニジピン8mgの投与を開始し、その後AT1受容体拮抗薬バルサルタン80mgの併用を行った。その後図2のように血圧低下にともない、尿蛋白と血清Crの減少が認められた。特に尿蛋白は最終的に陰性化した。本症例は、組織学的には糸球体硬化と尿管間質病変が進行した慢性腎疾患でも、カルシウム拮抗薬とAT1受容体拮抗薬を併用し、十分な降圧を図ることにより腎保護が期待されることを示している。

図2 症例 22歳、男性



【文献】

- 1) Klag, M.J., et al., *Blood pressure and end-stage renal disease in men*. N Engl J Med, 1996.334(1):p. 13-8.
- 2) Klahr, S., et al., *The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group*. N Engl J Med, 1994. 330(13):p. 877-84.
- 3) *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group*. Bmj, 1998. 317(7160):p. 703-13.
- 4) *Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia)*. Lancet, 1997. 349(9069):p. 1857-63.
- 5) Maschio, G., et al., *Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency The Angiotensin- Converting- Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group*. N Engl J Med, 1996. 334(15):p. 939-45.
- 6) Agodoa, L.Y., et al., *Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial*. Jama, 2001. 285(21):p. 2719-28.
- 7) Lewis, E.J., et al., *The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group*. N Engl J Med, 1993. 329(20):p. 1456-62.
- 8) Ravid, M., et al., *Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial*. Ann Intern Med, 1998. 128(12 Pt 1):p. 982-8.
- 9) *Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. The Microalbuminuria Captopril Study Group, in Diabetologia*. 1996. p. 587-93.
- 10) *Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group*. Lancet, 1997. 349(9068):p. 1787-92.

- 11) *Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.* Lancet, 2000. 355(9200):p. 253-9.
- 12) Katayama, S., et al., *Effect of captopril or imidapril on the progression of diabetic nephropathy in Japanese with type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled study (JAPAN-IDD).* Diabetes Res Clin Pract, 2002. 55(2):p. 113-21.
- 13) Brenner, B.M., et al., *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy, in N Engl J Med.* 2001. p. 861-9.
- 14) Lewis, E.J., et al., *Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes, in N Engl J Med.* 2001. p. 851-60.
- 15) Parving, H.H., et al., *The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes.* N Engl J Med, 2001. 345(12):p. 870-8.
- 16) Viberti, G. and N.M. Wheeldon, *Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect.* Circulation, 2002. 106(6):p. 672-8.
- 17) Zucchelli, P., et al., *Long-term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency, in Kidney Int.* 1992. p. 452-8.
- 18) Baba, S., *Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropathy in hypertensive type 2 diabetics.* Diabetes Res Clin Pract, 2001. 54(3):p. 191-201.
- 19) Mogensen, C.E., et al., *Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study.* Bmj, 2000. 321 (7274):p. 1440-4.
- 20) Ruilope, L.M., et al., *Safety of the combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal disease. European Group for the Investigation of Valsartan in Chronic Renal Disease, in J Hypertens.* 2000. p. 89-95.