

第56回 MSGR

トピック：CKD、ARB、腎保護

発表者：志村（研修医）

コメンテーター：鈴木 博貴（腎臓内科）

文献：

Olmesartan for the Delay or Prevention of Microalbuminuria
in Type 2 Diabetes

Haller H, Ito S, Izzo JL, et al. for the ROADMAP Trial Investigators
N Eng J Med 2011;364:907-17

2013年10月28日

CKDとは

慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease) の略である

①尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか

特に0.15g/g・Cr以上の**蛋白尿**
(30mg/gCr以上のアルブミン尿)の存在が重要

②GFR < 60 (ml/分/1.73m²)

①、②のいずれか、または両方が3か月以上持続する

蛋白尿の評価法

- 尿蛋白は時間、体位、運動、血圧などによって変動、夜間に少なく日中多い。
- 正確には24時間蓄尿が望ましい。
- 随時尿で評価する際は、尿中クレアチニンも同時に測定し、
尿蛋白/クレアチニン比 (g/g・Cr) で評価。

※尿アルブミンは尿蛋白の約60%を占める

$$\begin{array}{ccc} \text{アルブミン尿} & = & \text{尿蛋白} \\ 300\text{mg/g}\cdot\text{Cr} & & 0.5\text{g/g}\cdot\text{Cr} \end{array}$$

表4 日本におけるCKD患者数(%) (20歳以上)

| GFR ステージ | GFR (mL/分/1.73 m ²) | 尿蛋白 -~± | 尿蛋白 1+以上 |
|-------------|------------------------------------|---------------|---------------|
| G1 | ≥90 | 2,803 万人 | 61 万人 (0.6%) |
| G2 | 60~89 | 6,187 万人 | 171 万人 (1.7%) |
| G3a | 45~59 | 886 万人 (8.6%) | 58 万人 (0.6%) |
| G3b | 30~44 | 106 万人 (1.0%) | 24 万人 (0.2%) |
| G4 | 15~29 | 10 万人 (0.1%) | 9 万人 (0.1%) |
| G5 | <15 | 1 万人 (0.01%) | 4 万人 (0.03%) |

■のところが、CKDに相当する。

(平成23年度厚生労働省CKDの早期発見・予防・治療標準化・進展阻止に関する研究班)

末期腎不全(ESKD)患者数は増加傾向

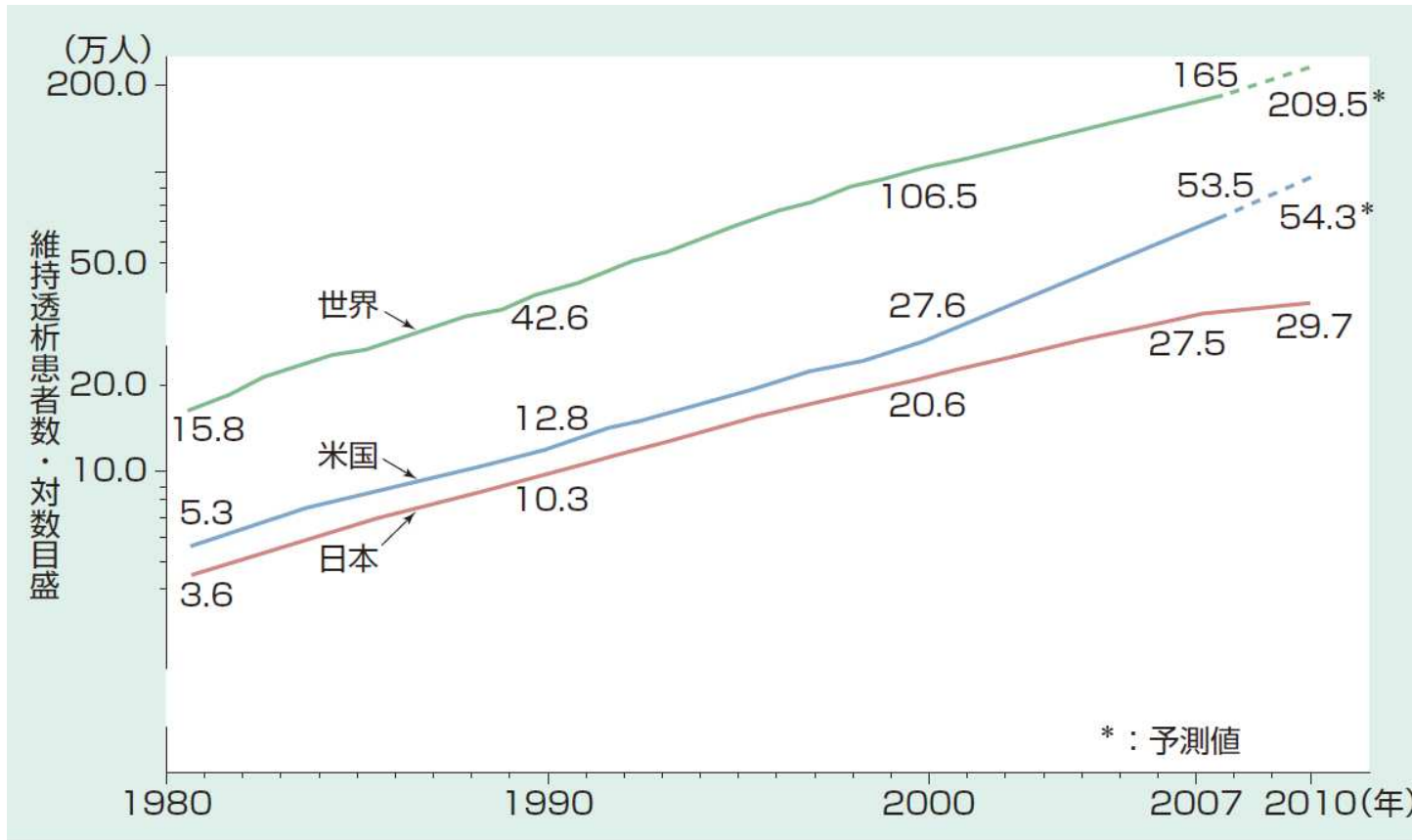
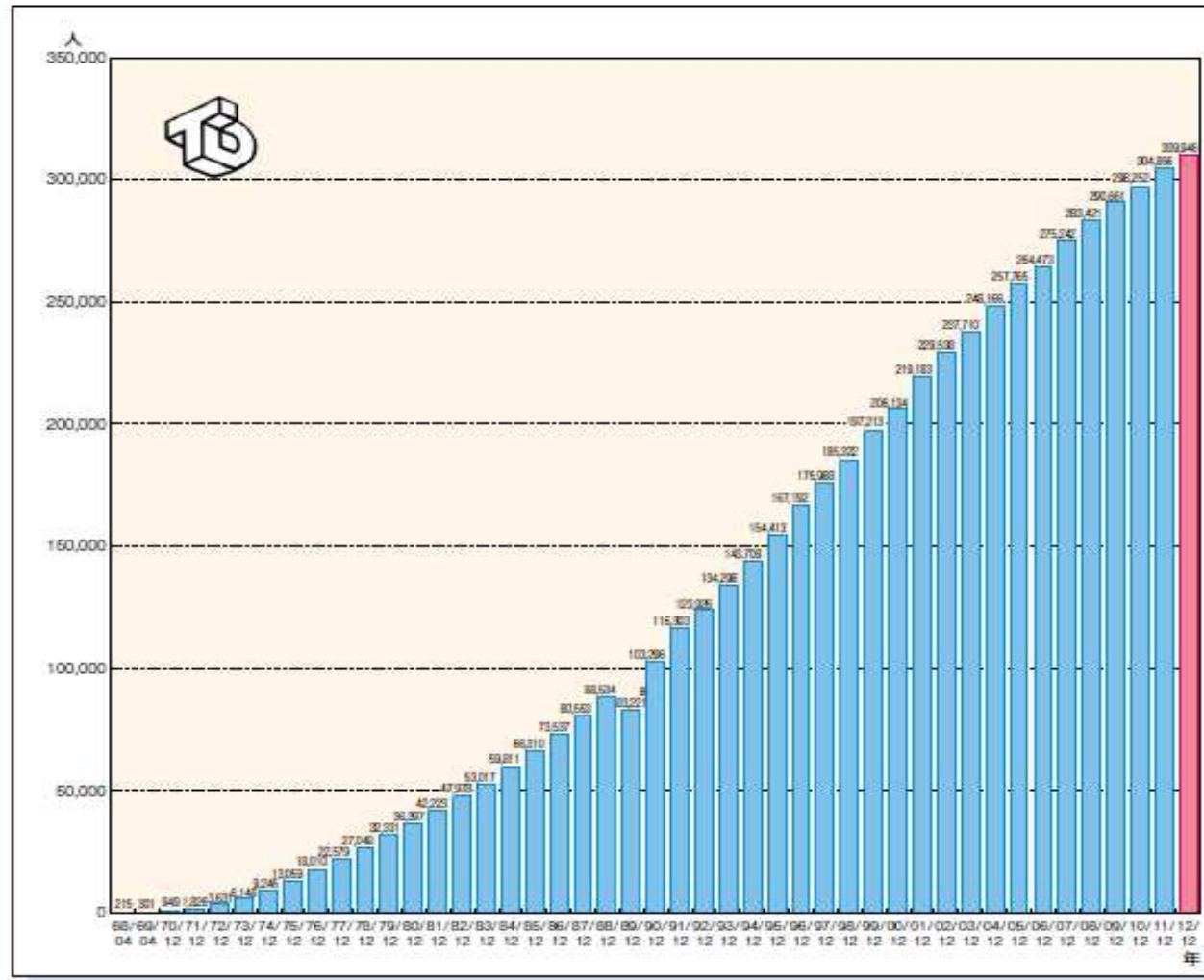


図1 世界のESKD患者数

(Lysaght MJ. J Am Soc Nephrol 2002 ; 13 : S37-S40. より引用, 改変 ; 日本透析医学会編. 図説 わが国の慢性透析療法の現況. 2010年12月31日現在. より引用)

透析患者数は右肩上がりで増加している

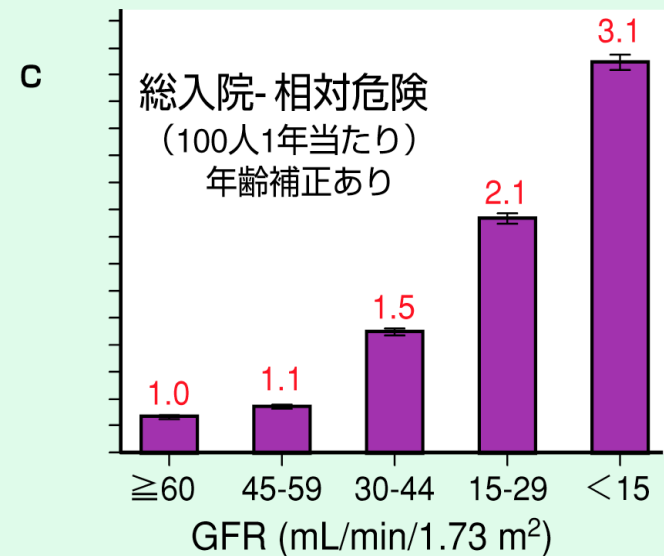
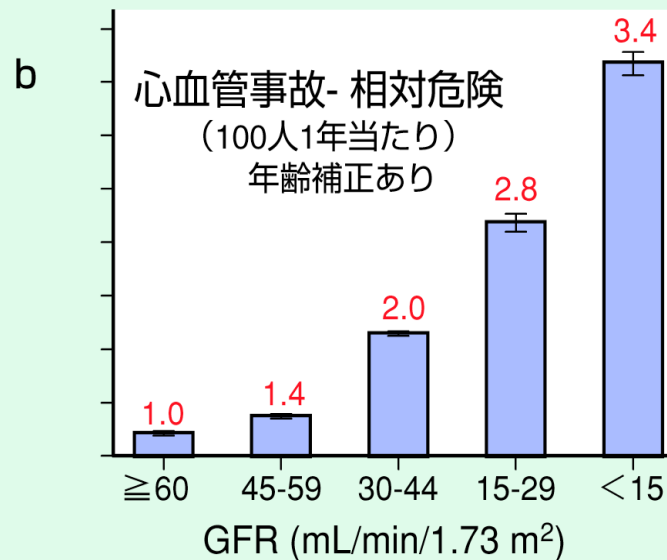
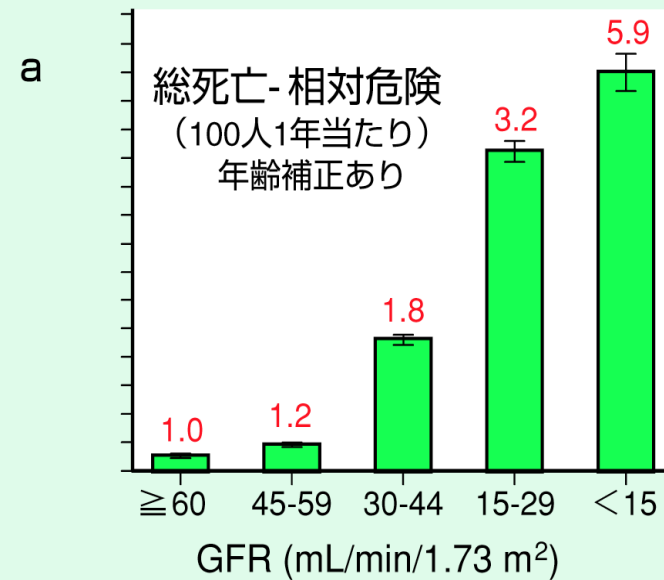
2012年末で309,946人



図説 わが国の慢性透析療法の現況 2012年

● HMO保険 (Kaiser Permanente) の加入者を対象にした腎機能別, 死亡, 心血管事故, 入院, の発生頻度に関する疫学調査結果

● 20歳以上の112万人を対象にした調査 (平均観察期間2.84年, 平均年齢52歳, 男女比9:11)



Go AS, et al. N Engl J Med 2004:1296-1305. より引用, 改変

図2 腎機能 (GFR) 別の死亡, 心血管事故および入院の相対危険

蛋白尿が多いほど、末期腎不全(ESKD)に至りやすい

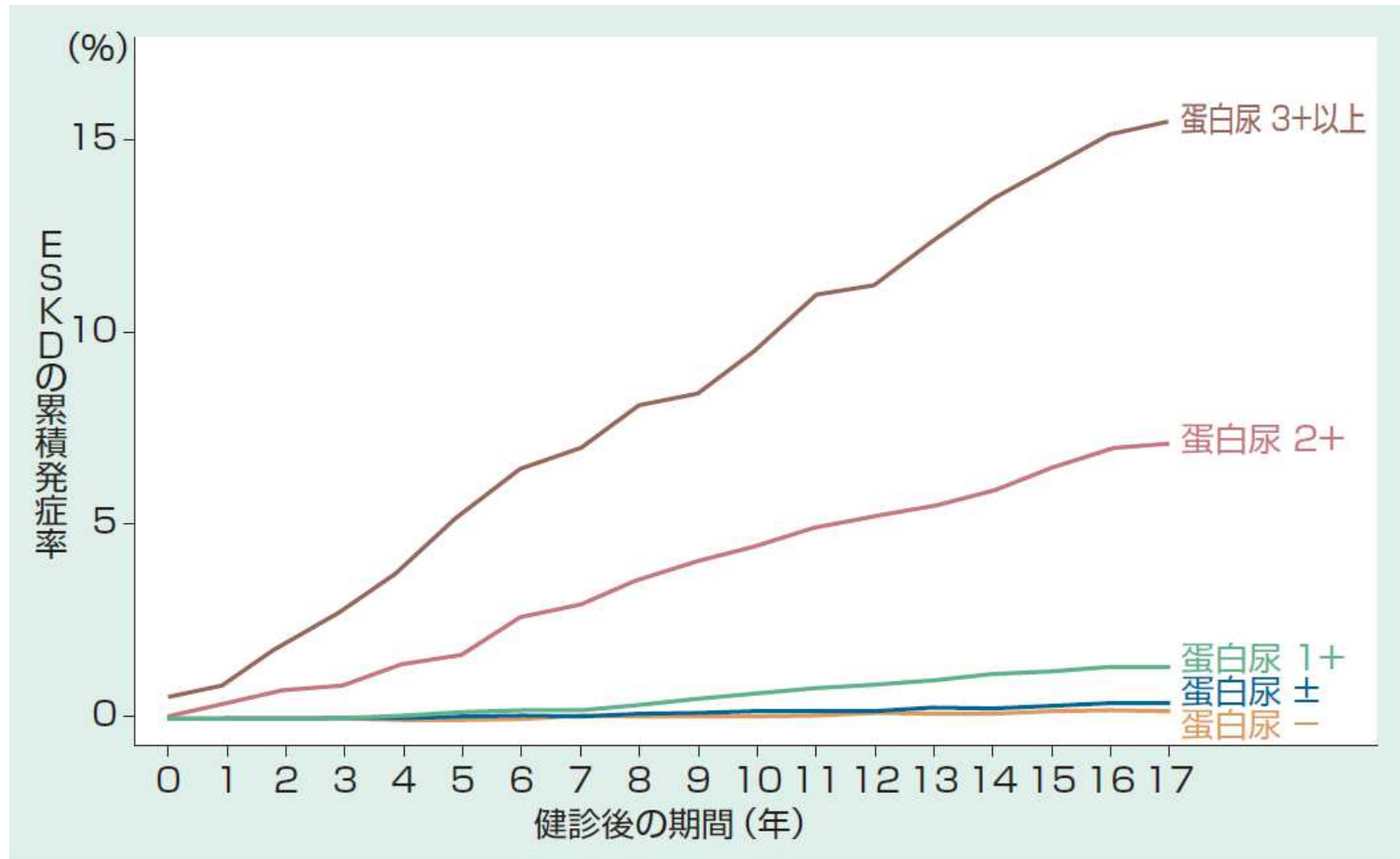


図4 健診時の蛋白尿の程度(試験紙法)別のESKD累積発症率(沖縄県)

(Iseki K, et al. Kidney Int 2003; 63: 1468-1474. より引用, 改変)

CKD

進行すると末期腎不全(ESKD)

ESKD患者数増加

心血管障害(CVD)のリスクファクター

CKD進展のリスクファクターとしての
蛋白尿

尿蛋白量が多いほど予後不良

蛋白尿の増加に伴い、死亡およびCVD死のリスクは上昇

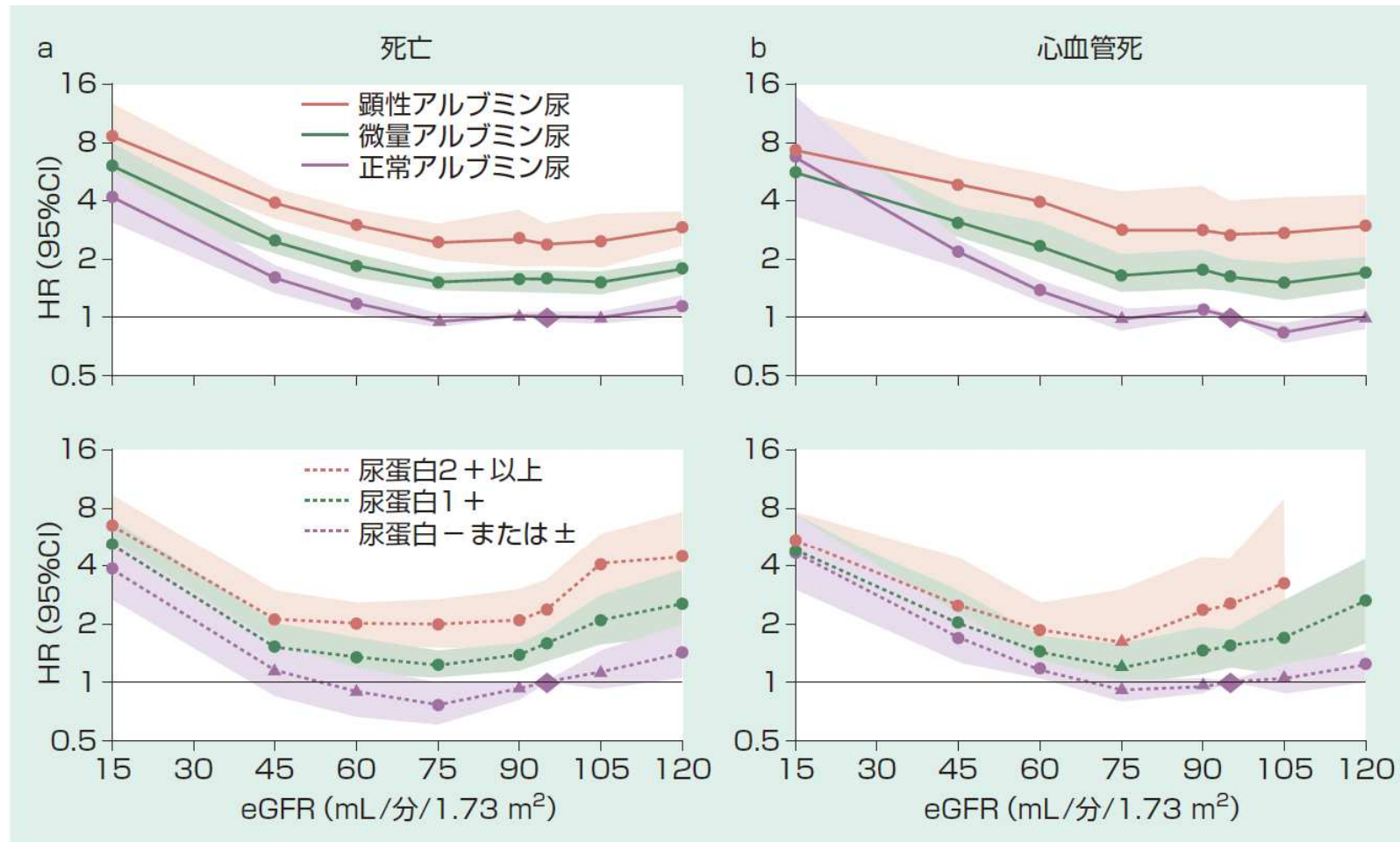


図2 死亡および心血管死の相対リスク

a: 死亡の相対リスク b: 心血管死の相対リスク

死亡および心血管死亡の相対リスクは、腎機能の低下、または尿蛋白の増加の独立した危険因子である。また、その相対リスクは、尿蛋白が、微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿 (macroalbuminuria) と増加するに従って上昇する。尿蛋白は尿アルブミン/クレアチニン比で評価するが、検尿試験紙によっても同等のリスクを推定できる。さらに、その相対リスクは、GFR 60 mL/分/1.73 m²未満より上昇し、腎機能が低下するに従って増加する。

(Matsushita K, et al. Lancet 2010 ; 375 : 2073-2081. より引用, 改変)

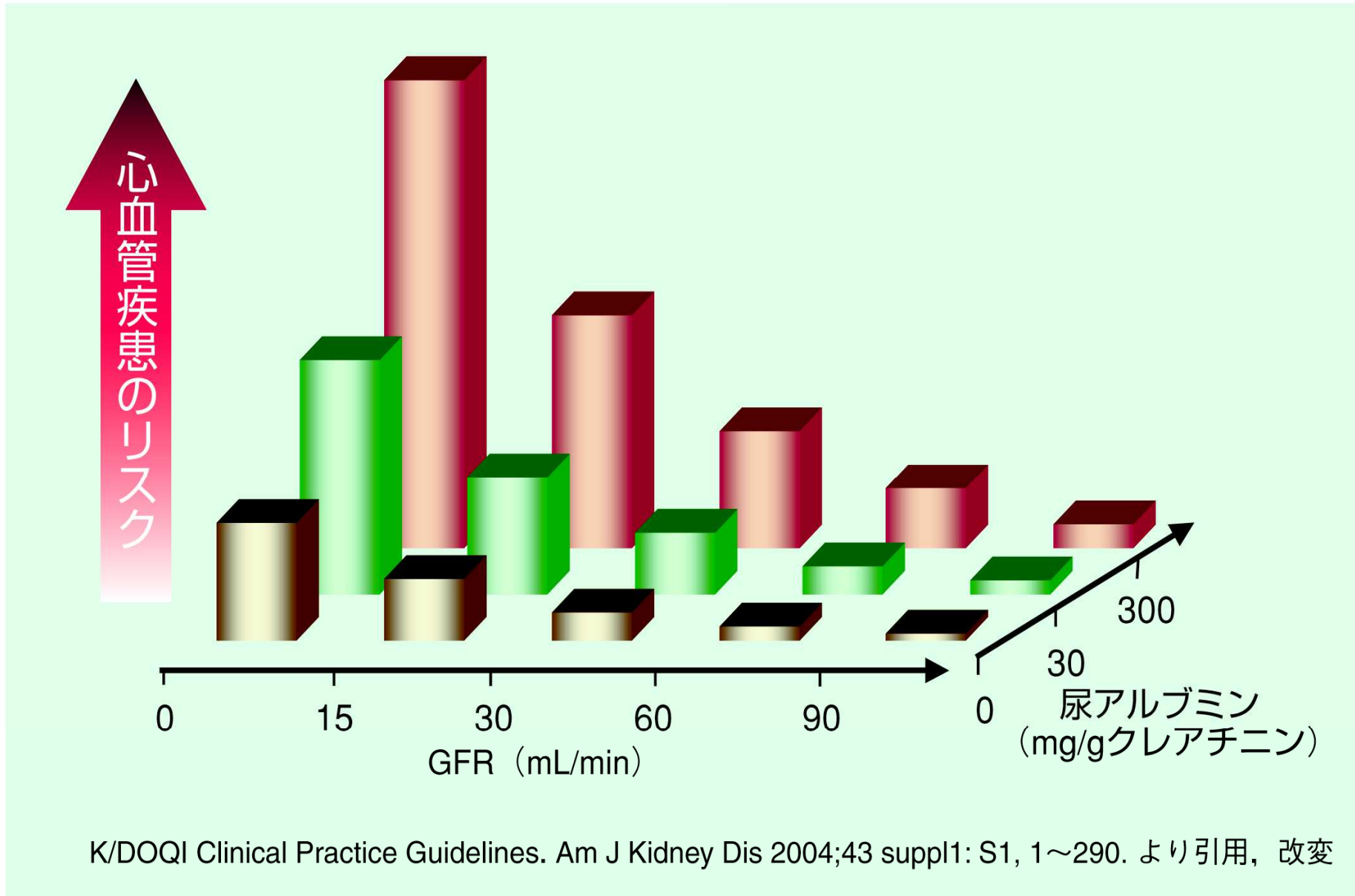


図 12 GFR, 微量アルブミン尿別の心血管疾患危険度の予想

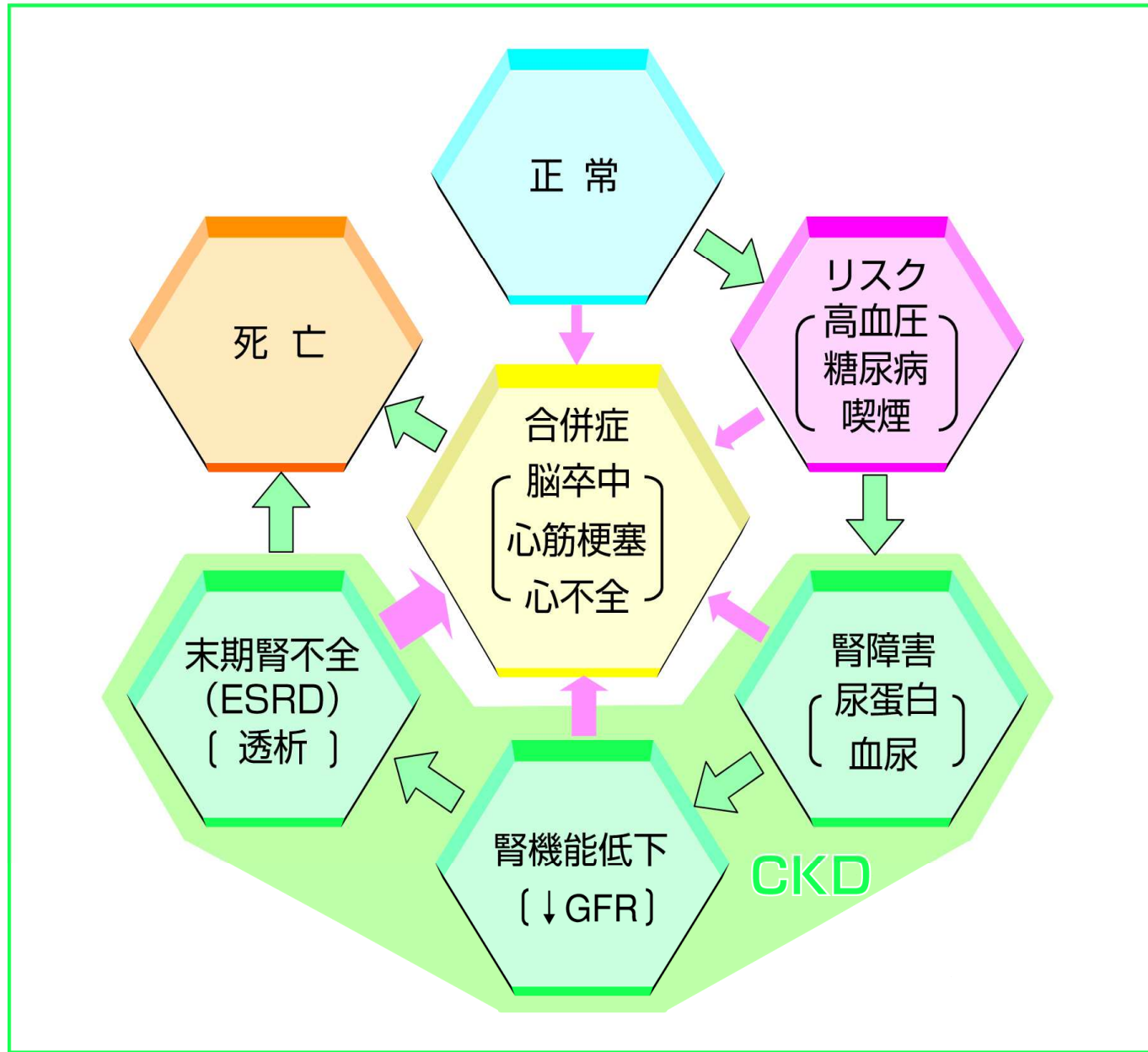
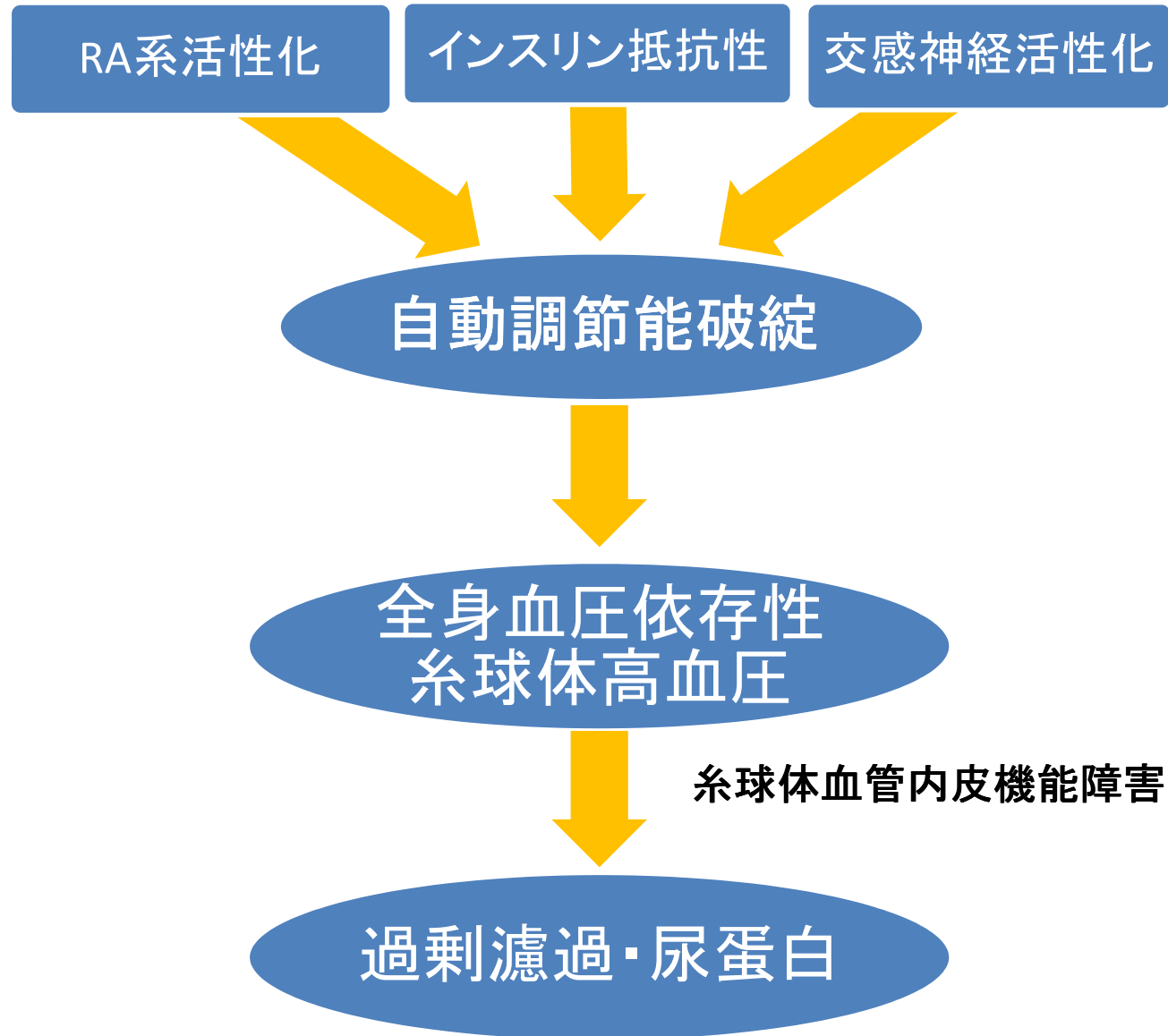


図 10 CKD の発症と進行の概念

腎障害の進展



腎障害進展を抑制＝腎保護

腎障害進展を抑制するには、**糸球体高血圧の是正**が必要

全身血圧の改善により糸球体内圧を
低下させる

- 腎灌流圧・全身血圧の低下（前負荷軽減）

糸球体高血圧を選択的に解除する

- 輸出細動脈の拡張（後負荷軽減）

後者に有用であるとして近年注目されているのが、
レニン・アンジオテンシン（RA）系抑制薬である。

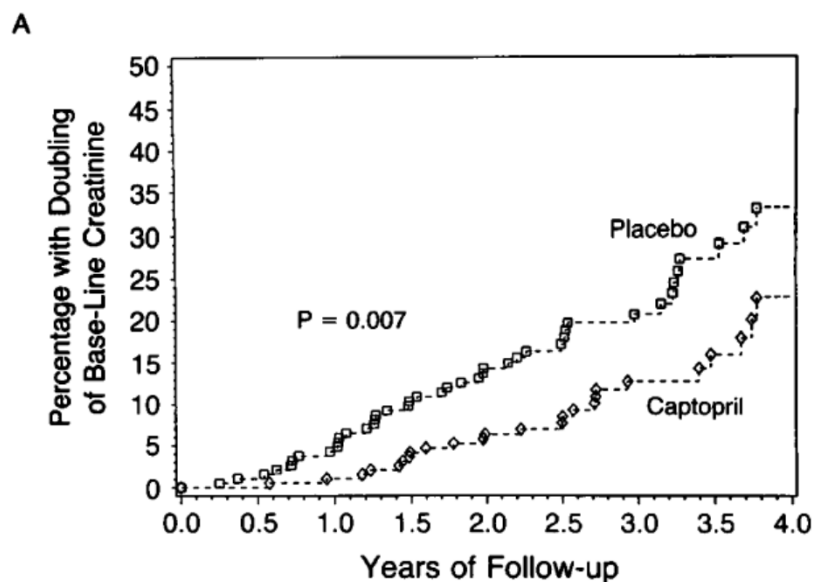
RAS阻害薬の有効性

- ACE-I

The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy

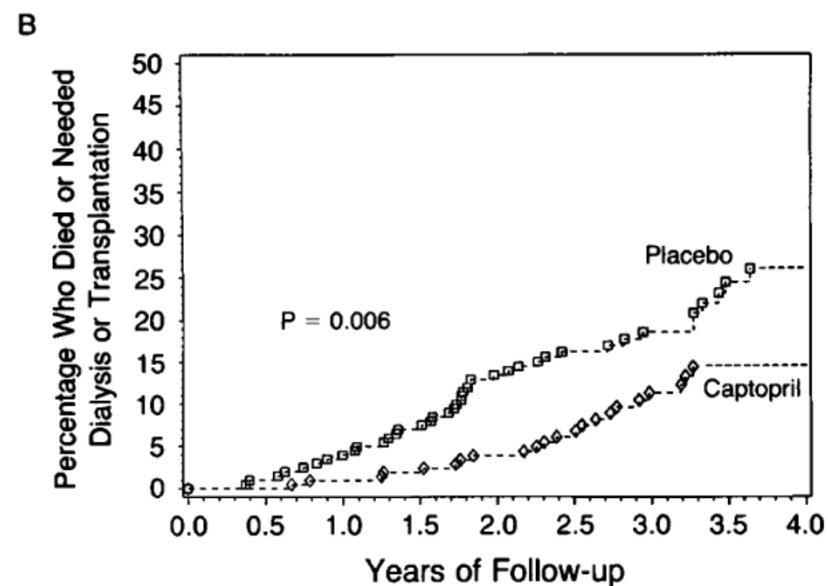
Lewis EJ. et al: N Engl J Med 329:1456-1462, 1993

対象: インスリン治療中の腎症を伴ったDM患者: 409例



| | | | | | | | | | |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|
| Placebo | 202 | 184 | 173 | 161 | 142 | 99 | 75 | 45 | 22 |
| Captopril | 207 | 199 | 190 | 180 | 167 | 120 | 82 | 50 | 24 |

血清Cr値の2倍化; 48%減少 (P=0.007)



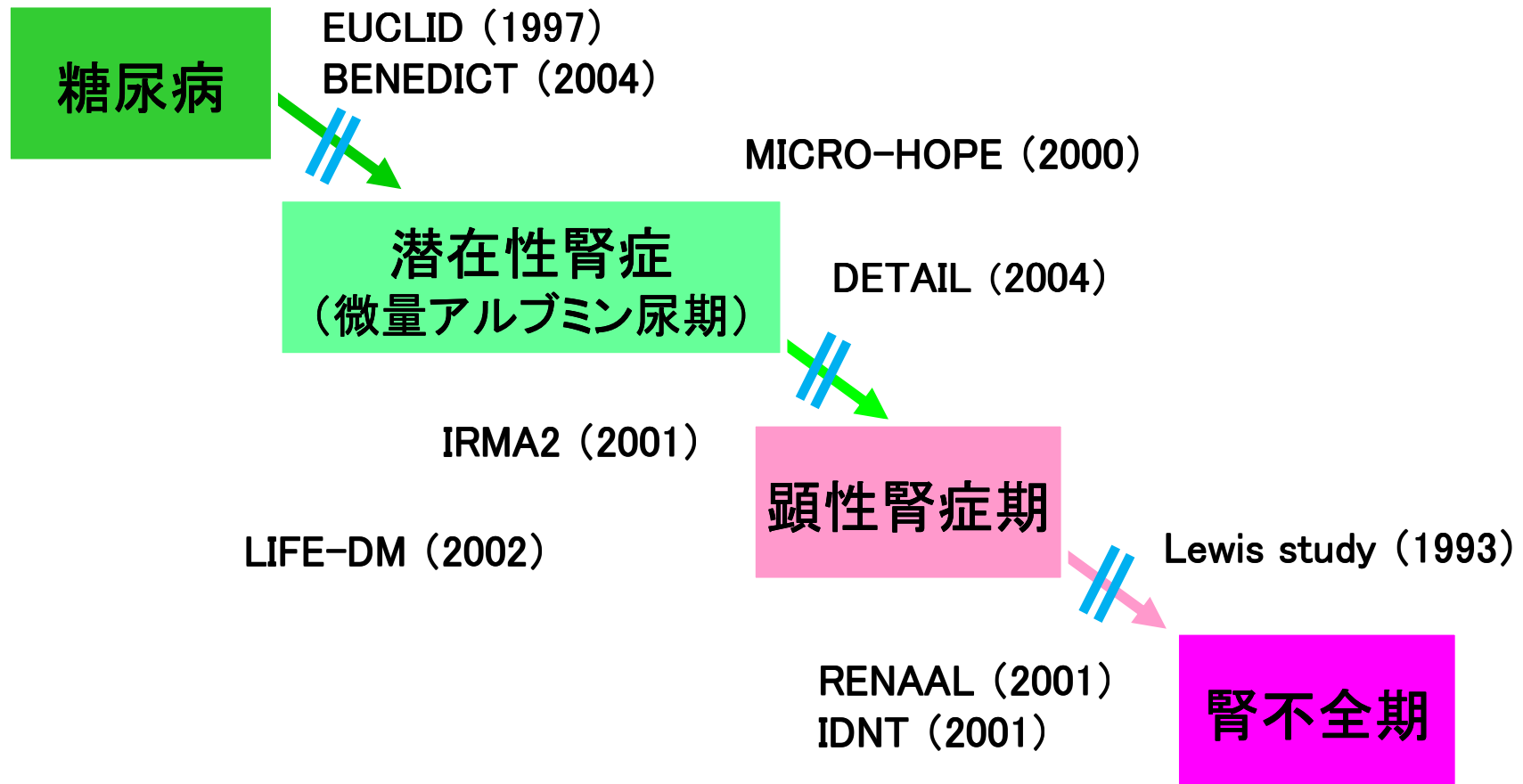
| | | | | | | | | | |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| Placebo | 202 | 198 | 192 | 186 | 171 | 121 | 100 | 59 | 26 |
| Captopril | 207 | 207 | 204 | 201 | 195 | 140 | 103 | 64 | 37 |

全死亡、透析、移植; 50%減少 (P=0.006)

血圧は2群間で有意差なし→血圧を介さない腎保護作用

確立したRA系抑制薬の腎保護作用

実験的事実 = 臨床的 evidences



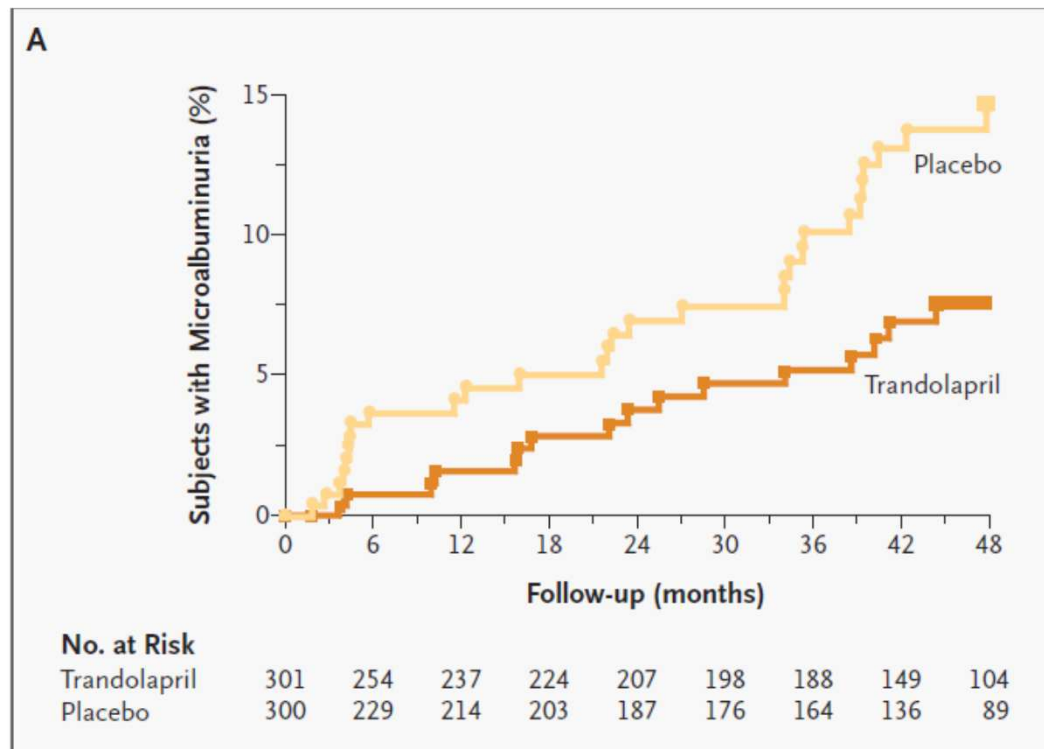
RAS系阻害薬の有効性

<BENEDICT study>

Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes

Ruggenti P. et al: N Eng J Med 2004,351:1941-1951

対象; 高血圧を伴う正常アルブミン尿の2型糖尿病: 1204例



<微量アルブミン尿の発症>
プラセボ群と比較し53%遅延

問題点：

二次エンドポイントにおいて、オルメサルタン群で致死的心血管イベントが増加していた。(15例vs3例; P=0.01)

既存の冠動脈疾患(+):オルメサルタン群高値
(11例vs1例; P=0.03)

既存の冠動脈疾患(-):プラセボ群と同等

本試験の心血管イベント発症率：約4%；2.9例/1000人・年で、
BENEDICTなどと同等

より進行した腎疾患患者対象の試験（IDNT・RENAAL studyでは60
例/1000人・年）に比べると低値

糖尿病患者対象とした他試験（ADDITION—Europe試験）では、
積極的治療群 13.5例/1000人・年
通常治療群 15.9例/1000人・年

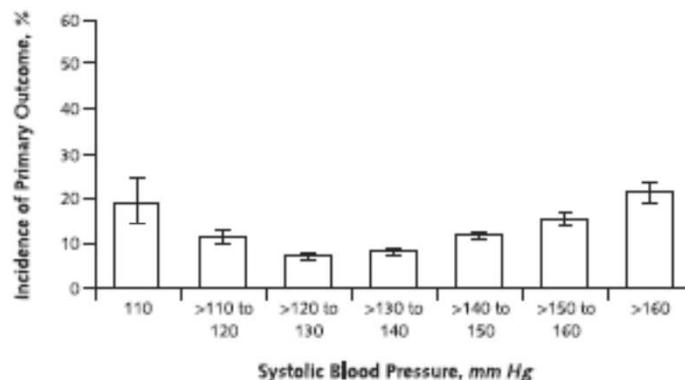
比較すると本試験は非常に少なく、症例数・観察期間ともに不足
していると考えられる。

Dogma Disputed: Can Aggressively Lowering Blood Pressure in Hypertensive Patients with Coronary Artery Disease Be Dangerous?

Franz HM, et al; Ann Intern Med. 2006; 144: 884-893

Ca拮抗薬またはβ遮断薬で治療中、収縮期血圧120mmHg未満で心血管死の発生率上昇

Figure 1. Incidence of the primary outcome (first occurrence of all-cause death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke) by systolic blood pressure and diastolic blood pressure strata.



J-curve effect

| | | | | | | | |
|--------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Patients with primary outcome, n | 45 | 196 | 493 | 596 | 437 | 253 | 248 |
| Total patients, n | 234 | 1709 | 6859 | 7216 | 3737 | 1663 | 1157 |
| Mean diastolic blood pressure, mm Hg | | | | | | | |
| Patients with primary outcome | 65.7 | 70.8 | 74.4 | 76.8 | 79.6 | 81.7 | 89.1 |
| Patients without primary outcome | 67.9 | 73.5 | 76.7 | 78.9 | 81.3 | 84.6 | 90.4 |

今回の心血管イベント増加は、より血圧が降下した例でみられたことから、Jカーブの問題が関与していた可能性も考えられる

結論:

正常アルブミン尿の2型糖尿病患者において、微量アルブミン尿への腎症の進展をARBオルメサルタンが遅延させた。
腎症予防におけるRA系阻害の有用性をあらためて確認させた。