トピックス

Ⅶ. 慢性腎臓病の管理と治療

2. 新規薬剤における腎保護作用

森本 聡 市原 淳弘

要 旨

近年、アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬に続き、第3のレニン・アンジオテンシン系抑制薬として直接的レニン阻害薬が臨床使用可能となった。新規薬剤の一つとして位置づけられるが、すでに単独治療やレニン・アンジオテンシン系抑制薬との併用効果についてのデータが集積されつつある。本稿では直接的レニン阻害薬に関するエビデンスについて最新の知見を含めて解説する。

〔日内会誌 101：1347～1353, 2012〕

Key words 直接的レニン阻害薬, アリスキレン, アンジオテンシン受容体拮抗薬, レニン・アンジオテンシン系

はじめに

現在、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬とアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）は高血圧治療の中で汎用され、特に慢性腎臓病、糖尿病、メタボリックシンドローム、心房細動を合併する病態では最も有効な降圧薬と考えられている。近年臨床応用された直接的レニン阻害薬（direct renin inhibitor：DRI）は第3のレニン・アンジオテンシン（RA）系抑制薬として注目度が高く、腎保護作用を有する降圧薬としてのエビデンスが確立されつつある。本稿では、現在臨床応用されている唯一のDRIであるアリスキレンの特長やこれまでに報告されてきた知見について解説する。

1. レニン阻害の意義

ACE阻害薬、ARBはRA系のネガティブフィードバックにより、血漿レニン活性（PRA）とアンジオテンシン（Ang）I濃度を増加させてしまう。PRAと心筋梗塞のリスクとの関連性が指摘され、この点がこれらの薬剤の問題点として指摘されてきた。一方、DRIはRA系の最初の段階であるアンジオテンシノーゲンからAng Iへの変換を触媒するレニンの活性を阻害するため、PRAを低下させAng IおよびII濃度を低下させることができる（図1）。

2. DRIアリスキレン

DRIの研究開発は、ACE阻害薬やARBが開発

東京女子医科大学内科学（第二）講座

Chronic Kidney Disease (CKD)—Recent Progress. Topics: VII. Management of Chronic Kidney Disease (CKD) and Treatment; 2. Renoprotective effects of novel drugs.

Satoshi Morimoto and Atsuhiko Ichihara: Department of Medicine II, Tokyo Women's Medical University, Japan.

トピックス

(Müller DN et al : Clin J Am Soc Nephrol 1 : 221-228, 2006, より改変
Azizi M et al : J Hypertens 24 : 243-256, 2006, より改変)

図 1. レニン・アンジオテンシン系抑制薬がレニン・アンジオテンシン系に及ぼす影響
ACE：アンジオテンシン変換酵素，ARB：アンジオテンシン受容体拮抗薬，
Ang：アンジオテンシン，AT1 受容体：アンジオテンシン 1 型受容体

される以前から試みられていたが、バイオアベイラビリティが低い、血圧低下作用が弱い、効果の持続時間が短い、合成コストが高いなど多くの問題点があり、なかなか成功しなかった。

その中でアリスキレンは、ヒトレニンのcleft内に嵌り込む突起構造を有し、従来の薬剤に比べ格段にレニン阻害作用が強いDRIである。そのため、経口投与でも十分な降圧効果が発揮でき、2007年に欧米諸国で2009年には本邦で臨床応用されるに至った。

アリスキレンはヒトレニンに対する阻害作用を示すが、レニン以外のアスパラギン酸プロテアーゼ類の酵素活性は阻害しない。血中半減期が40時間と長く作用時間が長いこと、および組織や細胞への移行性が高いことも確認されている。これらの特長により、アリスキレンは優れた腎保護作用を有する可能性が期待される。以下にアリスキレンの効果についての報告を紹介する。

3. 降圧効果

軽症～中等症高血圧患者において、アリスキレン 300 mg/日はARBロサルタン 100 mg/日と同等の降圧効果を示すこと、アリスキレン 150 mg/日はARBイルベサルタン 150 mg/日と同等であり、その最大降圧効果は 300 mg/日で得られること、アリスキレン 75, 150, 300 mg/日はそれぞれARBバルサルタン 80, 160, 320 mg/日と同等の降圧効果を示すことが諸家により報告された。

わが国においても、アリスキレンが軽症～中等症高血圧患者において容量依存的な降圧と高い忍容性を示すこと¹⁾、および腎機能障害を伴う軽症～中等症高血圧患者において良好な降圧効果と忍容性を示すこと²⁾が報告されている。

アリスキレンとサイアザイド系利尿薬やカルシウム拮抗薬との併用により相加的な降圧効果

(Pilz B et al : Hypertension 46 : 569-576, 2005. より改変)

図 2. ヒトレニン・ヒトアンジオテンシノーゲンダブルトランスジェニックラットの尿中アルブミン排泄量および浸潤マクロファージ数に及ぼすアリスキレンの影響

が見られることが報告されている。興味深いことに、高血圧患者を対象にして 24 時間自由行動下血圧を評価した試験において、アリスキレンの最大降圧用量 300 mg/日とバルサルタンの最大降圧用量 320 mg/日との併用はさらに相加的な降圧効果を発揮した³⁾。この機序を説明する因子として、前述の RA 系の最上流を抑制する DRI としての利点やアリスキレンの優れた組織親和性が考えられている。

4. 腎保護効果（基礎的データ）

ヒトレニンおよびヒトアンジオテンシノーゲン遺伝子を導入したダブルトランスジェニックラットにおいて、高用量（3 mg/kg/日）のみならず低用量（0.3 mg/kg/日）のアリスキレン投与により、高用量（10 mg/kg/日）のバルサルタンと同程度で、低用量（1 mg/kg/日）のバルサルタンより有意に強いアルブミン尿低下作用および腎へのマクロファージ浸潤抑制作用が認め

られた（図 2）。

肥満・2 型糖尿病マウス（db/db マウス）において、アリスキレンはバルサルタンと同程度に尿中アルブミン排泄量を低下させた（図 3）。また、糸球体硬化や糸球体の炎症性細胞浸潤を抑制すること、さらに興味深いことにバルサルタンとアリスキレンの併用によって、これらの抑制効果が相乗的に増強されることが報告された。その機序としては、バルサルタンとアリスキレンの併用がそれぞれの単独治療よりも、より強力にマクロファージ浸潤、TGF- β 1 (tumor growth factor- β 1) やコラーゲン IV 発現増加、ネフリン低下、酸化ストレス増加を抑制していることが関与していると考えられた。以上の基礎的研究により、アリスキレンは強い腎保護効果を有すること、および少なくとも一部の病態では ARB に併用した場合でもさらなる腎保護効果を示し得ると考えられた。

トピックス

*p<0.01 vs コントロール
(n=5 ~ 8)

(Dong YF, et al. J Hypertens 28 : 1554-1565. 2010 より改変)

図 3. 肥満・2 型糖尿病マウスの尿中アルブミン排泄量に及ぼす影響

ACR：尿中アルブミン/クレアチニン比，アリスキレン（3）：アリスキレン 3 mg/kg/日投与群，バルサルタン（5）：バルサルタン 5 mg/kg/日投与群，バルサルタン（10）：バルサルタン 10 mg/kg/日投与群，バルサルタン（5）+アリスキレン（3）：バルサルタン 5 mg/kg/日とアリスキレン 3 mg/kg/日併用群

5. 単独治療による腎保護効果（臨床データ）

アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者において，アリスキレンの単独投与により血圧が 24 時間有意に低下し，尿中アルブミン排泄量も有意に減少することが示された⁴⁾。さらに，アリスキレンの投与中止により血圧が前値に戻った後も尿中アルブミン排泄量は減少したままであり，アリスキレンが尿中アルブミン排泄量を直接減少させることが示唆された⁴⁾。

65 歳以上の高血圧患者を対象とした AGELESS 研究では⁵⁾，アリスキレンは ACE 阻害薬 ラミプリルよりも強力な降圧効果を示す一方で，推算糸球体濾過量 (eGFR) の低下は同等か若干小さい傾向を示した。eGFR が低下した高血圧患者に対

し，アリスキレンは従来の RA 系抑制薬を超えた有用性と安全性が期待できる薬剤であると考えられた。

わが国においては，未治療あるいは RA 系抑制薬を服用していない本態性高血圧患者にアリスキレン 150 mg/日を投与したところ，微量アルブミン尿陽性例のうち 47.6% の症例で尿中アルブミン量が 30% 以上低下し，38.1% で正常化することが報告された⁶⁾。また，既存の治療薬で治療中の糖尿病腎症を伴う高血圧患者にアリスキレン 150 mg/日を隔日で投与したところ，降圧効果に加え酸化ストレス (8-OHdG : 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine)，炎症反応 (MCP-1 : monocyte chemotactic protein-1 および IL-6 : interleukin-6) の抑制効果および腎保護効果 (尿中アルブミン/クレアチニン比の減少および eGFR の上昇) が見られた (図 4)。

*p<0.05 vs 投与前

(Ogawa S, et al. Hypertens Res 34 : 400-401. 2011 より作図)

図 4. 糖尿病腎症を伴う高血圧患者の血圧、尿中アルブミン排泄量および糸球体濾過量に及ぼすアリスキレンの影響

SBP：収縮期血圧，ACR：尿中アルブミン/クレアチニン比，eGFR，推算糸球体濾過量

6. ARBとの併用治療による腎保護効果 (臨床データ)

2型糖尿病性腎症を合併した高血圧患者を対象としたAVOID試験では、ロサルタンを含む標準的治療が行われた後、アリスキレンを追加投与する群と偽薬を追加投与する群に無作為に振り分けられた。患者背景、治療開始前の血圧は両群間で差がなく、治療開始後の血圧にも差がなかったが、尿中アルブミン排泄量はアリスキレン追加投与群において偽薬追加投与群に比し有意に減少した(図5)。ACE阻害薬やARBによる治療では糸球体内圧が低下し、糸球体濾過量が減少することがあるが、本試験ではeGFRの低下は両群間で差は見られなかった。この理由としてアリスキレンの優れた腎血流増加作用が考えられており、アリスキレンによる腎血流の変化と糸球体濾過量の変化との間には正の相関関係があることが報告されている。また、AVOID

試験の血圧別サブ解析では、ロサルタンへのアリスキレンの追加投与により、ベースライン時の血圧値と関係なくアルブミン尿が減少することも報告された⁷⁾。

糖尿病性腎症を合併した軽症～中等症高血圧患者において、イルベサルタン、アリスキレンの単独治療および併用治療を行ったところ、併用治療では単独治療に比し、降圧が有意に強く、尿中アルブミン排泄量の低下が有意に大であった⁸⁾。以上より、糖尿病性腎症を合併する高血圧患者ではARBとアリスキレンの併用はそれぞれの単独治療よりも、より強い腎保護効果を示すと考えられた。

しかしその後行われたALTITUDE試験では、腎機能障害を伴うハイリスクの糖尿病患者を対象としてACE阻害薬やARBを含む標準的治療にアリスキレンを上乗せ投与した結果、非致死性脳卒中、腎合併症、高カリウム血症および低血圧の発症頻度が増えたため、試験が途中で中止となった(論文としては未報告)。従ってRA系

トピックス

(Parving HH et al : N Engl J Med 358 : 2433-2446, 2008. より作図)

図 5. 高血圧を合併する 2 型糖尿病性腎症患者の尿中アルブミン排泄量に及ぼすアリスキレンの影響
 ACR : アルブミン/クレアチニン比

抑制薬とアリスキレンの併用の賛否については今後も検討が必要と考えられる。

7. (プロ) レニン受容体との関連

プロレニン是不活性酵素であるが、(プロ)レニン受容体に結合すると活性化し、さらに受容体依存性細胞内シグナルが惹起される。培養ヒト糸球体上皮細胞にプロレニンを添加するとAng IIの産生が増加するが、アリスキレンはこの反応を有意に抑制することが確認された。アリスキレンは(プロ)レニン受容体に結合することにより活性化したプロレニンの酵素活性も抑制すると考えられる⁹⁾。さらに興味深いことに、ヒト糸球体上皮細胞におけるAng II産生抑制効果はACE阻害薬やARBよりも強力であることが確認された⁹⁾。一方、プロレニン添加による(プロ)レニン受容体依存性細胞内シグナルは、ACE阻害薬、ARB、アリスキレンのいずれによっても抑制されなかった⁹⁾。アリスキレンを糖尿病ラットに投与すると(プロ)レニン受容体mRNA

(messenger ribonucleic acid)発現の抑制が起ることが報告されている¹⁰⁾。しかし、ヒトにおける(プロ)レニン受容体細胞内シグナルは有害か有益か、DRIの有用性に(プロ)レニン受容体を介した作用が関与するか否かについては、今後の更なる検討が必要である。

おわりに

アリスキレンの単独投与は強い降圧効果と腎保護効果を示す。RA系抑制薬との併用時にも更なる降圧効果や腎保護効果を示すというデータもあるが、有害事象が顕著となり中止となった研究も見られるため、その是非については今後の検討が必要である。利尿薬やカルシウム拮抗薬との併用による腎保護効果についてはデータがほとんどないが、海外ではすでにアリスキレンとサイアザイド系利尿薬(ヒドロクロロチアゼド)やカルシウム拮抗薬(アムロジピン)との合剤が発売となっている。いずれも、それぞれの単剤よりも強い降圧効果を示すことが報告

されており、腎保護におけるDRIと利尿薬、あるいはDRIとカルシウム拮抗薬との併用治療の意義が明らかとなる日も近いと考えられる。また、今後DRIの有用性に関する情報がさらに蓄積され、慢性腎臓病を有する降圧治療におけるDRIの位置づけも明らかとなっていくと期待される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：市原淳弘：講演料 (ノバルティス)

文 献

- 1) Kushiro T, et al : Long-term safety, tolerability, and anti-hypertensive efficacy of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, in Japanese patients with hypertension. *Hypertension Research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 32 (3) : 169-175, 2009.
- 2) Ito S, et al : Efficacy and safety of aliskiren in Japanese hypertensive patients with renal dysfunction. *Hypertension Research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 33 (1) : 62-66, 2010.
- 3) Oparil S, et al : Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension : a randomised, double-blind trial. *Lancet* 370 (9583) : 221-229, 2007.
- 4) Persson F, et al : Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effects of direct renin inhibition in type 2 diabetes. *Kidney Int* 73 (12) : 1419-1425, 2008.
- 5) Duprez DA, et al : Aliskiren for geriatric lowering of systolic hypertension : a randomized controlled trial *Journal of Human Hypertension* 24 (9) : 600-608, 2010.
- 6) 平光伸也, 他 : 直接的レニン阻害薬アリスキレンの降圧効果と微量アルブミン尿改善効果に関する検討. *血圧* 17 : 704-709, 2010.
- 7) Persson F, et al : Aliskiren in combination with losartan reduces albuminuria independent of baseline blood pressure in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Clinical J of the American Society of Nephrology. CJASN* 6 (5) : 1025-1031, 2011.
- 8) Persson F, et al : Renal effects of aliskiren compared with and in combination with irbesartan in patients with type 2 diabetes, hypertension, and albuminuria. *Diabetes Care* 32 (10) : 1873-1879, 2009.
- 9) Sakoda M, et al : Aliskiren inhibits intracellular angiotensin II levels without affecting (pro) renin receptor signals in human podocytes. *American J of Hypertension* 23 (5) : 575-580, 2010.
- 10) Feldman DL, et al : Effects of aliskiren on blood pressure, albuminuria, and (pro) renin receptor expression in diabetic TG (mRen-2) 27 rats. *Hypertension* 52(1) : 130-136, 2008.