

報告

糖尿病性腎症患者に用いられる
レニン-アンギオテンシン系阻害薬に関する検討
～岩国医療センターとの連携～

洲崎 悦子¹⁾*, 徳永 智典¹⁾, 領家 洋美¹⁾, 尾崎 誠一²⁾, 森近 俊之²⁾,
小澤 秀弘²⁾, 小野 浩重³⁾

¹⁾ 就実大学 薬学部 人体構成学研究室, ²⁾ 国立病院機構岩国医療センター 薬剤科,
³⁾ 就実大学 薬学部 薬物療法設計学研究室

**A study on the proper use of renin-angiotensin blockers
for a diabetic nephropathy patient**
～Cooperation with Iwakuni Clinical Center～

Etsuko Suzaki^{1)*}, Tomonori Tokunaga¹⁾, Hiromi Ryoke¹⁾, Seiichi Osaki²⁾,
Toshiyuki Morichika²⁾, Hidehiro Kozawa²⁾, Hiroshige Ono³⁾

¹⁾ *Department of Structure and Function of the Body, School of Pharmacy, Shujitsu University,*

²⁾ *Department of Pharmaceutical Services,*

National Hospital Organization Iwakuni Clinical Center,

³⁾ *Department of Pharmacotherapy Design, School of Pharmacy, Shujitsu University.*

(Received 31 October 2014; accepted 24 November 2014)

Abstract: In cooperation with Iwakuni Clinical Center (ICC), the proper use of renin-angiotensin blockers (RA blockers) for diabetic nephropathy (DN) patients was examined. It is very important for DN patients to maintain proper blood pressures and not to get worse to dialysis. When RA blockers are applied for DN patients for more than 6 months, it should be noticed that aldosterone breakthrough may happen to 30-40% of them and cause the blood pressure to get out of control. In addition, it should be realized that GFR decliners who rapidly cause renal insufficiency without showing apparent albuminuria exist about 20% of DN patients.

By exchanging clinical information about medicines and diseases, ICC and School of Pharmacy, Shujitsu University can collaborate and promote the proper medical care for patients.

Keywords: renin-angiotensin blocker; diabetic nephropathy; aldosterone breakthrough; GFR decliner

緒言

就実大学薬学部は、2014年6月11日に国立病院機構岩国医療センター(以下、ICC)と連携協定を結ぶ調印式を行った。これにより両機関は、教職員の積極的な相互交流を図り、薬学教育や臨床研究を協働して推進していく運びとなった。最初のイベントとして、8月19～20日に就実大学薬学部より27名(6年生1名、5年生7名、4年生14名、教員5名)がICCを訪問し、専門薬剤師業務見学会が行われ、良好な連携活動が開始した。加えて、洲崎研究室の徳永がICCで長期実務実習を行った経緯から、連携して薬の適正使用についての検討も行っている。今回は、糖尿病性腎症患者に用いられるレニン-アンジオテンシン(RA)系阻害薬に関する検討について報告する。

糖尿病性腎症は、長期間に及ぶ高血糖により全身に引き起こされる細小血管障害で、腎臓の糸球体硬化をきたす結果、腎機能が低下する病態をいう。糖尿病性神経障害並びに網膜症と共に、糖尿病の三大合併症の一つであり、糖尿病患者の約3分の1が腎症を発症していると報告されている¹⁾。糖尿病性腎症ではプロスタグランジンEやNOによる輸入細動脈拡張が生じると同時にアンジオテンシンII活性上昇による輸出細動脈収縮が起こるため、糸球体高血圧が著しく、その傷害は進行性かつ難治性である。糸球体の組織像としては、メサンギウム細胞の増殖や基底膜様物質の沈着並びに基底膜の肥厚が生じ、結節化や細胞消失が起こり、糸球体構造の破壊に至る。臨床的所見としては、初期に微量アルブミン尿が出現し、続いて血清クレアチニン値の上昇、さらに持続的タンパク尿を呈するようになる。これが進行すると、ネフローゼ症候群から腎不全が発症し、最終的には血液透析療法が必要となる。我が国で透析療法を受けている患者の約4割は糖尿病性腎症を原疾患としており、透析導入後の5年生存率は60.3%であり、生命予後やQOLの改善が問われている²⁾。また、患者1人あたり年間約500万円という高額な治療費が必要となることも医療経

済的な観点から深刻な問題である。

従って、糖尿病性腎症の管理では、腎症をできるだけ早期に発見するとともに、進行すなわち腎機能低下の速度をできるだけ遅らせて透析にまで至らないように維持する必要がある。血糖と血圧の厳格なコントロールが重要となる。そのため、腎症の出現を早期に診断する指標として、尿中のアルブミンを検査し、微量アルブミン尿を検出していく。すなわち、糖尿病患者では少なくとも1年に1回は尿中アルブミンの測定(随時尿)を行うべきとされる²⁾。また、血清クレアチニン値あるいはそれから算出される推算糸球体濾過値(eGFR)を指標にすることも推奨される。

血圧を管理するための治療薬としては、RA系阻害薬であるアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬もしくはアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)が第一選択として推奨されており、腎保護効果があり、腎症の進展を抑制することが証明されている^{3),4)}。

一方で、RA系阻害薬の治療を比較的長期間(半年以上)継続すると、一時は改善した微量アルブミン尿またはタンパク尿が、再び治療前の値もしくはそれ以上に悪化するアルドステロン(Ard)ブレイクスルー現象が約30～40%に認められることが報告されている^{5),6)}。本現象が生じる原因としては、①ACE阻害薬による阻害効果の減弱、②アンジオテンシンAT₁受容体抑制によるアンジオテンシンII増加が、AT₂受容体を刺激することによるArd上昇、③副腎皮質刺激ホルモンやグルココルチコイドなどの非RA系刺激因子の賦活化によるArd上昇、などが考えられている。一旦ブレイクスルー現象が起こると、Ardの心血管系に対する傷害的作用が生じ、同時にRA系阻害薬の心・腎保護効果が消失することから、このブレイクスルー現象を予防することが臨床的に重要である。

Ardブレイクスルー現象への対策としては、Ardの作用を直接ブロックする抗Ard薬の一つであるスピロラク톤の追加投与が有効である

とされる⁷⁾。さらに、ミネラルコルチコイド受容体に選択性が高く、プロゲステロン様作用や抗アンドロゲン作用がほとんど認められない選択的Ard阻害薬であるエプレレノンの有効性も検討されている。ただし、RA系阻害薬に抗Ard薬を併用する際には、血清カリウム値の上昇に特に注意をする必要がある。

糖尿病患者において腎症の出現を早期に把握するための検査値として、微量アルブミン尿が重視されている。しかし、近年の臨床研究の成績より、糖尿病患者において正常あるいは微量アルブミン尿でありながら進行性に腎機能が低下する症例(GFR decliner)が、少なからず存在することが明らかになってきている⁸⁾。従来、腎症治療の主たる目的は微量アルブミン尿の発症・進展阻止であったことから、微量アルブミン尿を顕著に認めないまま進行性に腎機能が低下した症例では、早期に適切な治療が行われず、末期腎不全へ至ってしまった可能性がある。そのため、このような症例を早期に同定し、腎機能保護のための治療を適切に開始することが、その後の腎不全への進行抑制につながると期待される。

以上のことを踏まえ、ICCにおける糖尿病性腎症患者における(Ⅰ)Ardブレイクスルー現象の出現および用いられているRA系阻害薬について、(Ⅱ)GFR declinerの出現について、調査・検討を行った。

方法

ICCの入院もしくは外来患者のうち、糖尿病性腎症と診断された患者の中で、1ヶ月以上投与薬の記録があり、検査データ(血圧、HbA1c、血中クレアチニン値、血中Ard値)を確認できる患者について検討した。

対象患者を、(Ⅰ)RA系阻害薬未使用群、(Ⅱ)RA系阻害薬使用群、(Ⅲ)RA系阻害薬とスピロラクトン併用群の3群に分けて、比較検討を行った。また同じ対象患者の中で、微量アルブミン

尿の適切な指標となる尿アルブミン/クレアチニン(A/C)比が測定されている患者について、比較検討を行った。

なお、個人情報保護の観点から、個人を特定できる情報は削除されてICCより提供された。本調査は、岩国医療センター倫理委員会にて承認を受けている(承認日：平成26年1月7日、受付番号：2551)。

結果・考察

(Ⅰ)Ardブレイクスルー現象の発現および用いられているRA系阻害薬について

まとめた結果を表1に示す。今回の対象となった糖尿病性腎症患者では、RA系阻害薬投与の有無に関わらず、血中Ard値の測定があった16名中7名(44%)においてブレイクスルー現象が観察された。そのうち、(Ⅰ)群の患者3名については、特に血圧の高い患者2名がArd高値となっていた。示唆される注意点として、何らかの降圧薬投与にもかかわらず血圧のコントロールが不十分な患者については、Ardが高値となっている可能性を考慮する必要があると考えられた。また、(Ⅱ)群と(Ⅲ)群の患者13名のうち5名(38%)がブレイクスルー現象を示しており、文献的^{5),6)}に示されている約30~40%と同じ割合でこの現象が起きていることが確認された。従って、RA系阻害薬を服用している患者ではArdブレイクスルー現象が起こることを念頭におき、降圧作用が減弱することがあることを認識しておく必要がある。なお、今回の患者群については、(Ⅱ)群と(Ⅲ)群の比較において、スピロラクトンのArdブレイクスルー現象改善に対する有効性は明らかではなかったが、その原因は、Ard値が測定され、かつ、長期間投与が追跡できているという例数が不十分なためと思われる。ただし、RA系阻害薬とスピロラクトンの併用が1年以上継続している2例については、ブレイクスルー現象は生じていなかった。

表 1: 調査した糖尿病性腎症患者の検査値および使用されていた RA 系阻害薬

| (I) RA系阻害薬未使用群 | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|----|--------|-----|---------------------------|--------|-------|-------|---------|-----|------|------|-------------------|--------------------------------------|
| 患者ID | 性別 | RA系阻害薬 | | GFR推定値 | | A/C比 | | 血圧 | 降圧薬 | 血糖 | 糖尿病薬 | 追跡期間 | 備考:用いられているRA系阻害薬 |
| | | ACE-I | ARB | ml/min/1.73m ² | GFR区分 | Ald値 | A/C比 | | | | | | |
| 1 | 男 | - | - | 60.4 | G2 | 10.1 | 39 | 134/85 | - | 8.4 | - | 1 month | |
| 2 | 女 | - | - | 80.5 | G3a | 235 | - | 140 | + | 5.5 | - | 1 month | |
| 3 | 女 | - | - | 81.3 | G2 | - | 18 | 114/64 | + | 5.1 | - | 2 months | |
| 4 | 男 | - | - | 78.8 | G2 | - | 53 | 139/86 | + | 5.5 | - | 2 months | |
| 5 | 女 | - | - | 77.1 | G2 | 307 | - | 199/154 | + | 6.0 | - | 11 months | |
| 年齢 | | | | | | | | | | | | | |
| mean | | | | 89.6 | | 184.0 | 36.7 | | | | | | |
| stdev | | | | 19.7 | | 154.9 | 17.6 | | | | | | |
| (n=5) | | | | (n=5) | | (n=3) | (n=3) | | | | | | |
| (II) RA系阻害薬使用群 | | | | | | | | | | | | | |
| 患者ID | 性別 | RA系阻害薬 | | GFR推定値 | | A/C比 | | 血圧 | 降圧薬 | 血糖 | 糖尿病薬 | 追跡期間 | 備考:用いられているRA系阻害薬 |
| | | ACE-I | ARB | ml/min/1.73m ² | GFR区分 | Ald値 | A/C比 | | | | | | |
| 1 | 男 | - | + | 57.6 | G3a | 20 | - | 160 | + | 11.1 | + | 1 month | オルメサルタン |
| 2 | 女 | - | + | 41 | G3b | 295 | 191 | 194/86 | + | 5.8 | - | 1 month | カンデサルタン+アムロジピン |
| 3 | 男 | - | + | 99.1 | G1 | - | 12 | 128/66 | + | 6.0 | + | 2 months | カンデサルタン |
| 4 | 男 | - | + | 91.1 | G1 | - | 14 | 185/80 | + | 5.3 | - | 2 months | テルミサルタン |
| 5 | 男 | - | + | 25.3 | G4/透析中 | 31.3 | - | <130 | + | 6.7 | + | 3 months | ロサルタン |
| 6 | 男 | - | + | 45.2 | G3a | 37.7 | - | 108/58 | + | 5.3 | - | 4 months | テルミサルタン |
| 7 | 男 | - | + | 75.8 | G2 | 74.1 | - | 151/80 | + | 10.3 | + | 1 year 3 months | オルメサルタン |
| 8 | 男 | + | - | 28.2 | G2 | 141 | - | 121/77 | + | 6.4 | + | 2 years 11 months | テモカプリル |
| 9 | 女 | - | + | 6.9 | G5 | 74.6 | - | 177/81 | + | 7.1 | + | 3 years 3 months | アリスキレン(2年)-テルミサルタン(併用1年) |
| 10 | 女 | - | + | 10.3 | G5 | 181 | - | 不明 | + | 6.6 | + | 4 years 2 months | アリスキレン+オルメサルタン(併用7ヶ月後オルメサルタンのみ2年5ヶ月) |
| 11 | 男 | + | + | 15.8 | G4 | 44.2 | - | 153/70 | + | 5.6 | + | 4 years 7 months | オルメサルタン+ロサルタン(併用9ヶ月) |
| 年齢 | | | | | | | | | | | | | |
| mean | | | | 45.1 | | 99.9 | 72.3 | | | | | | |
| stdev | | | | 12.2 | | 90.6 | 102.8 | | | | | | |
| (n=11) | | | | (n=11) | | (n=9) | (n=3) | | | | | | |
| (III) RA系阻害薬+スピロノラクトン | | | | | | | | | | | | | |
| 患者ID | 性別 | RA系阻害薬 | | GFR推定値 | | A/C比 | | 血圧 | 降圧薬 | 血糖 | 糖尿病薬 | 追跡期間 | 備考:用いられているRA系阻害薬 |
| | | ACE-I | ARB | ml/min/1.73m ² | GFR区分 | Ald値 | A/C比 | | | | | | |
| 1 | 男 | - | + | 29 | G4 | - | 18 | 195/87 | + | 5.7 | - | 1 month | カンデサルタン |
| 2 | 男 | + | + | 15.2 | G4 | - | 13 | 142/77 | + | 未測定 | - | 2 months | エナラプリル |
| 3 | 男 | + | + | 67.1 | G2 | - | 18 | 162/80 | + | 5.8 | - | 3 months | エナラプリル |
| 4 | 女 | + | + | 17.5 | G4 | 294 | - | 92/72 | + | 6.8 | - | 4 months | エナラプリル |
| 5 | 女 | + | + | 30.1 | G3b | 143 | - | 130 | + | 6.8 | + | 7 months | エナラプリル+アジルサルタン(併用ではない) |
| 6 | 男 | - | + | 55.2 | G3a | 15.6 | - | 150 | + | 5.5 | + | 1 year | バルサルタン |
| 7 | 女 | - | + | 17.7 | G4 | 101 | - | 120/69 | + | 7.1 | + | 3 years 5 months | バルサルタン |
| 年齢 | | | | | | | | | | | | | |
| mean | | | | 33.1 | | 138.4 | 16.3 | | | | | | |
| stdev | | | | 11.6 | | 116.5 | 2.9 | | | | | | |
| (n=7) | | | | (n=7) | | (n=4) | (n=3) | | | | | | |

*表中の網掛けされた数値は、正常範囲を超えていることを示す。

使用されている RA 系阻害薬(表 1, 2)のうち, ACE 阻害薬としては, テモカプリルとエナラプリルが用いられているが, いずれもプロドラッグであり, 糖尿病性腎症に適用がある薬剤である. 特に, 使用例の多いエナラプリルは, 臨床試験でも多用されてきた実績のある薬剤であり, 適切な選択である. ARB としては, オルメサルタン, カンデサルタン, テルミサルタン, ロサルタン, バルサルタン, アジルサルタンが用いられている.

いずれも, 添付文書外情報としてではあるが⁹⁾糸球体濾過量(GFR)に関わらず使用可能な薬剤であるため, 腎症患者に使用しやすい薬剤と言える. また, 今回の対象例に対して最もよく用いられているオルメサルタンは, 優れた降圧効果をもつと同時に ARB の中で唯一 Ard ブレイクスルー現象を起こしにくいとされる薬剤である¹⁰⁾. その理由として, オルメサルタンは臨床用量で ACE2 を活性化させる作用をもち, ACE2 がアン

表 2: 調査した患者に使用されていた RA 系阻害薬の詳細

| 薬の種類 | 一般名 | 商品名 | 特徴 | 投与量はGFRに関わらない |
|-------|----------------|--------|------------------------------|---------------|
| ARB | イルベサルタン | アバプロ | 腎症に対し豊富な臨床試験成績あり | ○ |
| | カンデサルタンシレキセチル | プロプレス | プロドラッグ | ○ |
| | テルミサルタン | ミカルディス | 長時間作用型。胆汁排泄型。 | ○ |
| | アジルサルタン | アジルバ | 強い降圧作用。長時間作用。腎症に対し豊富な試験成績あり。 | ○ |
| | バルサルタン | ディオバン | AT1への選択性高い。 | ○ |
| | オルメサルタンメドキシミル | オルメテック | プロドラッグ。高親和性。 | ○ |
| | ロサルタンカリウム | ニューロタン | 糖尿病性腎症に適応あり。 | ○ |
| ACE-I | エナラプリル | レニベース | プロドラッグ。持続性。心不全の適応。腎排泄。 | |
| | テモカプリル | エースコール | プロドラッグ。胆汁・腎排泄。 | |
| 配合剤 | カンデサルタン+アムロジピン | ユニシア | ハイリスク例に使用可能 | ○ただし、慎重投与 |

ジオテンシンⅡを分解するからとされる。

また、(Ⅱ)群 No.11において、ARBとACE阻害薬が併用されているが、両者を併用しても各単剤投与との効果に差はないことが示されている。むしろ併用によって高カリウム血症と急性腎障害といった重症有害事象が有意に増加することが示されている¹¹⁾。

一方で、直接レニン阻害薬であるアリスキレンが長期投与された2例では、eGFRが非常に悪く、GFR区分がG5(末期腎不全)となっている。アリスキレンは、基本的にはRA系阻害薬との併用は禁忌であるが、「ACE阻害薬またはARB投与を含む他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く」とされており、投与の際は経過を慎重に観察する必要がある。アリスキレンが処方された場合には、腎機能に特に注意した経過観察が推奨される。

今回の対象例では、腎症の発症を抑制する目標値であるHbA1c 7.0%未満となっている患者は22名中19名(86%)であり、血糖は比較的良好にコントロールされていると言える。これに対して、糖尿病性腎症患者の降圧目標値である130/80 mmHg未満となっている患者は22名中8名(36%)であり、血糖値に比して血圧のコントロールは困難であることがわかる。特に60歳以上の高齢者15名においては、目標値を達成しているのはわずか4名(27%)のみであり、4分の3の患者は降圧薬を服用しているにもかかわらず、血圧をコントロールできていない。透析への進展を阻止する観点からも血圧のコントロールが非常に重要とされる糖尿病性腎症患者において、血圧のコントロールが困難であるという実態が再認識される。

(2) GFR declinerの発現について

表1に示されるように、今回の対象となった患者のうち、微量アルブミン尿を反映する値であるA/C比が測定されている患者は9名((Ⅰ)群3名、(Ⅱ)群3名、(Ⅲ)群3名)であった。そのうち、①A/C比が正常範囲であってeGFRも正常範囲であ

る患者が5名、②A/C比もeGFRも腎機能低下を示す患者が1名、③A/C比は腎機能低下を示すがeGFRは正常範囲である患者が1名、④A/C比が正常範囲であるにも関わらずeGFRが腎機能低下を示す患者が2名存在した。①と②のグループはA/C比とeGFRが一致しており、③はA/C比の方がよりよく腎障害をとらえられていることから、①～③については、微量アルブミン尿に留意しておけば、腎障害の進行をとらえられる患者である。しかし、④の2名は、微量アルブミン尿の出現に先行してeGFRの悪化が著しく、いわゆるGFR declinerと言える。A/C比は全く正常であるにも関わらず、eGFRは非常に悪く、GFR区分がG4(高度低下)となっており、微量アルブミン尿のみの測定では早期に腎症を発見できない例があることを示している。今回の結果では9名中2名(22%)がGFR declinerであり、少なからぬ割合である。糖尿病患者において腎症をできるだけ早期に発見する観点からGFR declinerの存在は意識されるべきであり、また、検査の際に血糖値を測定するだけでなく、併せて血清クレアチニン値を測定することが、より確実な腎症発見のために推奨される。

(3) その他

2014年4月に発刊された「高血圧治療ガイドライン2014(JSH2014)¹²⁾」では、高血圧を伴う糖尿病性腎症について食塩摂取制限が推奨されている。3～6 g/dayの食塩摂取制限は、降圧とタンパク尿減少効果があるとされる。一方で、3 g/day未満の過度な食塩制限は食欲を低下させ、また、脱水状態を助長させて腎機能を悪化させる可能性があるため避けるべきとされている。対象患者へ「塩分は少し控えめに」という声かけがあってもよいであろう。

(4) まとめ

糖尿病性腎症患者への対応において留意すべき点は以下のようである。

1. 第一選択薬とされる RA 系阻害薬の投与が半年以上継続すると、約 30~40%の患者に Ard ブレイクスルー現象が生じる可能性があるため、血圧や腎機能の悪化を意識した指導を行う。
2. RA 系阻害薬の中で、オルメサルタンは Ard ブレイクスルー現象を生じにくい ARB として使用が推奨される。
3. ACE 阻害薬と ARB の併用は、むしろ高カリウム血症や急性腎障害といった有害事象を生じる可能性があり、避けるべきである。
4. Ard ブレイクスルー現象が起こった場合には、スピロラクトンや、今回は使用例がなかったがエプレレノンの追加投与が推奨される。
5. A/C 比では早期腎症の発見ができない GFR decliner が約 20%存在することを念頭に、eGFR が測定されているかを確認する。
6. 過度にならない程度の塩分制限を声かけする。

(5) ICC との連携について

ICC の尾崎誠一主任から糖尿病性腎症の患者さんのデータを提供してもらったりやり取りの中で、あるいは 8 月 19~20 日に行われた専門薬剤師業務見学会に参加して経験した Collaborative Drug Therapy Management を通じて、ICC 薬剤科の職員が、臨床使用される薬に関して高度な薬理学的知識と豊富な処方経験をもって日々の薬剤業務に携わっていることを強く感じた。ICC から提供を受けることはあっても、就実大学側から何か提供できることがあるのだろうか? と模索する中で、この論文をまとめた次第である。ICC 薬剤科の職員には周知の内容も多いと思うが、日々多忙な業務の中で、ある一つの疾患について詳細を調査し、総括して概観することまでできないこともあるのではないかと考え、業務の一助になれば幸いである。日々、気になりながら文献検索等が不十分と思われる疾患や薬の使用法等があれば、協働しながら調査・検討を進めていくことも、ICC と就実大学薬学部との連携の一つの形ではないかと考えている。今後も、様々な人

的交流・知的交流を通じて、ICC と就実大学薬学部との連携が発展することを期待している。

謝辞

岩国医療センターと就実大学薬学部が連携協定を結ぶ契機を作って下さった元岩国医療センター薬剤科長・現四国がんセンター薬剤科長：二五田基文先生に感謝申し上げます。

引用文献

- 1) 糖尿病ネットワーク：糖尿病の調査・統計・数字 <http://www.dm-net.co.jp/calendar/chousa/>.
- 2) 日本糖尿病学会 編：科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013, pp.97-113 南江堂.
- 3) Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators: Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy, *Lancet* 355: 253-259 (2000).
- 4) Makino, H. Haneda M., Babazono T. et al.: Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes, *Diabetes Care* 30: 1577-1578 (2007).
- 5) Sato A., Hayashi K., Naruse M. et al.: Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy, *Hypertension* 41: 64-68 (2003).
- 6) 宮森勇: アルドステロンブレイクスルー現象—アルドステロンは RAS 系のブースター—, *医学のあゆみ* 228: 573-675 (2009).
- 7) Schjoedt K. J., Rossing K., Juhl T. R. et al.: Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy, *Kidney Int.* 70: 536-542 (2006).
- 8) Yokoyama H., Sone H., Oishi M. et al.: Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15), *Nephrol. Dial. Transplant.* 24: 1212-1219 (2009).

- 9) 浦部晶夫, 島田和幸, 川合眞一 編集: 今日の治療薬 2014, pp.584-588 南江堂.
- 10) Sezai A., Soma M., Hata M. et al.: Effects of olmesartan on the renin-angiotensin-aldosterone system for patients with essential hypertension after cardiac surgery -investigation using a Candesartan Change-over Study-, Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. 17: 487-493 (2011).
- 11) Fried L. F., Emanuele N., Ahang J. H., et al.: Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy, New Eng. J. Med. 369: 1904-1914 (2013).
- 12) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 編: 高血圧治療ガイドライン 2014, ライフサイエンス出版.