

# Vascular Street


 特集

第10回 FUKUOKA Fibrate Forum (FFF)

## 「糖尿病合併症を考慮した生活指導と薬物療法」



【座 長】福岡大学医学部心臓・血管内科学 教授 朔啓二郎 先生

【特別講演】東京慈恵会医科大学医学部糖尿病・代謝・内分泌内科 講師 川浪 大治 先生

はじめに

福岡大学医学部のご出身で、東京慈恵会医科大学の糖尿病・代謝・内分泌内科のバリバリの講師である川浪大治先生にご講演をお願いした。東京慈恵会医科大学は、高木兼寛氏（1849～1920）によって明治14年（1881）5月1日に創立された。高木氏は脚気の原因について栄養欠陥説を提唱し、それによって日本海軍から脚気を撲滅した人として世界的に有名である。そのような背景から、慈恵医大といえば糖尿病のメッカとしても知られ、糖尿病外来に現在通院中の患者さんは6,500人、慈恵医大の病院すべて合わせると1万6,000人の外来患者数である。そこの若手ナンバーワンに糖尿病を語っていただく。

川浪 今日初めに糖尿病による食事療法、2番目に今日のタイトルにもあります「糖尿病合併症」としての糖尿病腎症、3つ目は、糖尿病腎症における薬物療法、腎機能が低下した糖尿病患者さんが最近増えていますが、どういった治療があるかを概説します。

糖尿病治療は、最終的には健康な人と何ら変わらない日常生活(QOL)を維持することです。健康寿命を獲得するためには、血管合併症を抑制する。そのためには、食事療法が治療の根幹です。摂取エネルギーや組成、それから食塩の摂取量を適正化することによって、糖代謝異常のみならずこれに関わる脂質代謝異常、血圧をコントロールするのが目的です。日本人の2型糖

尿病患者さん、2,620人を6.3年追跡しまして、死亡リスクが最も低いBMIはどれかをみた試験ですが、死亡リスクが最も低いBMIは18から25、つまり、BMIを22に前後に保っておくのは理にかなっています。患者さんに、あなたの死亡のリスクを減らすためには、適正な体重を維持する必要があるんですよと指導するのが効果的かもしれません。この体重減少を得る方法ですが、最近では糖質制限食が良いのか、あるいは脂肪制限食が良いのかという議論が巻き起こっています。この糖質制限食は、お米を全く食べなくて良い、そのかわり肉や卵はいくら食べても良いという本が出版されています。日本糖尿病学会では、食事療法のあり方について提言をしていますが、糖質制限食は糖尿病の発症を抑

制しません。最近、聖路加国際病院のメタ解析がありますが糖質制限食をやっても糖尿病の発症は抑えられません。ですから、甘い物を食べなければ糖尿病にならないとか、米を食べなければ糖尿病にならないとか、そういう議論は成り立たない。糖質を制限しても脂肪を制限しても体重の減少効果に有意差がないようです。つまり、体重減少というのは、特定の栄養素だけを減少させることではなくて、総エネルギー制限によって得られるものというのが日本の糖尿病学会の提言です。糖質制限食はいわば高蛋白食であり、高脂肪食になります。通常のエネルギー制限食ですが、炭水化物が50%から60%になるようにと書かれていると思います。慈恵医大病院でも炭水化物は55%にして食事を提供しています。タンパク質は20%超えないようにする。そうすると、必然的に脂肪は25%になるわけです。ところが最近流行っているスーパー糖質制限食にすると、炭水化物は約12%です。残りは脂肪とタンパク質でいくら食べても構わないと言われていました。本当にこれが良いのか？私は2つの大きな問題があると思います。まず1つは、低血糖のリスクが増えます。通常、内服薬やインスリンの治療を受けている人は、単に炭水化物の摂取量を減らすと血糖値は上がりにくくなりますので低血糖のリスクが増えてしまう。ですから、インスリン治療をやっている人に糖質制限食をさせるというのは危険を伴います。また、高蛋白食や高脂肪食は臓器への負担が増えます。たとえば、これからお話しする糖尿病腎症は、蛋白制限をしなければいけない人たちです。そういう人たちに高蛋白食を付加するというのは果たして良いことかということです。脂肪に関しても脂質代謝に悪影響があります。高蛋白食を食べさせると心血管イベントリスクが増加する。単純に考えてみても、米は食べなくていいからステーキは何枚でも食べて良いという考え方です。低炭水化物食への懸念ですけども、これもメタ解析の結果から、総コレステロールやLDL-Cが上昇する、脂質代謝が乱れてくるわけです。ですから、糖質制限食は、現在のところ長期的な安全性に関しては担保されていない食事療法です。

私は一番簡単なのは塩分制限だと思います。まず塩分制限を管理栄養士さんがどのように指導をしているかということ、「全体に食べる量を減らしなさい」と言います。それから、我々は塩のついたタンパクを食べています。かまぼこやハムやソーセージといった加工食品を食べています。それらを減らすと自然にタンパク摂取量も減ってくるわけです。塩分制限というのは一番カウントがしやすいです。コンビニのおにぎり1個2グラムです。ラーメン1杯で7グラムから8グラムの塩

分が入っています。現在、高血圧学会では6グラム未満と示しているわけですけども、日本人の食事摂取基準、これは厚生労働省が出している本ですけども、男性は8グラム未満、女性は7グラム未満と目標の摂取量が定められています。塩分の摂取量が増えれば増えるほどハムやソーセージ、練り物(ちくわ、かまぼこ、おでん)の摂取頻度が高いということです。こういったものを控えていると必然的に蛋白摂取量を減少することが期待できます。腎症の方に蛋白制限食がありますけども、「塩分を制限しなさい」というと、自然にタンパクの摂取量も減ってきます。

それでは、糖尿病性腎症を取り上げたいと思います。毎年日本透析学会が出していますわが国における慢性透析療法の現況を示したものです。平成10年を境に、透析導入減塩疾患の第一位は糖尿病腎症で、今もその傾向が続いております。糖尿病腎症による透析導入は、増加の一途を辿っていますが、この数年導入患者数が頭打ちになっています。その原因としては、2000年代に入ってインスリンのアナログ製剤が出たり、あるいは降圧薬、それから脂質低下療法等々、多数の薬剤が開発されてきて、厳格なリスク管理がしやすくなってその効果が出てきた。腎症は5年から10年経たないと出てきませんので、その効果が今現れているかもしれません。糖尿病腎症ですが、典型的には糸球体硬化が起きてくるわけです。キンメルスティール・ウィルソン症候群が教科書的には一番古い記載だと思えますけども、糖尿病腎症はメサンギウム領域が増大したり、細胞外基質と言われる線維化に関わる物質がたくさん出てくるわけです。糸球体の高血圧に起因しますが、いかにしてこの糸球体硬化の進展を防ぐかというのが糖尿病腎症の抑制を目指した治療ということになります。JDDMと言いまして、日本糖尿病データマネジメント研究会がまとめたデータですが、日本人の2型糖尿病患者さんは8,897例を対象に、横断的にどのくらいの割合の人が腎症を持っているかを示したものです(図1)。1期は腎症を持っていない人です。2期は早期腎症です。臨床的には、微量アルブミン尿が出ている人たちです。3期は顕性腎症です。4期は腎不全になった人です。5期は透析をしている人です。約4割強の人たちが腎症に罹患しているというのが日本人にの実態です。では、慈恵医大病院ではどうなのかということで、3カ月間だけ追ってみたのですが、だいたいJDDMと同じデータです。1期の、つまり腎症のない人が6割です。何らかの腎症を有している人が4割で、最も頻度が高いのが早期腎症、微量アルブミン尿を持っている人でした。今、1期、2期とお話ししましたが、糖尿病

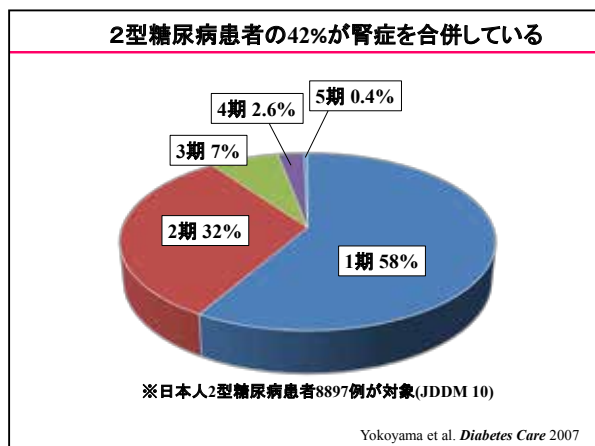


図 1

腎症の病気分類というのは、2013年の12月に改訂されました。これはそれ以前の病気分類ということになります。私も研修医の時からずっとこの病気分類を使っていたわけですが、この病気分類には大きな問題点がありました。1期から5期まで進んでいくわけですが、基本的には尿蛋白の量、微量アルブミン尿の量、これが増えれば増えるほど病気が進展していくという分類でした。ところが、日常的には、蛋白尿は出ていないけれども、eGFR だけが低下しているような症例はたくさんいます。たとえば、クリアチニンが1.5程度、eGFR が40だけどタンパク尿は出ていない、微量アルブミン尿もない。でも、糖尿病を持っていて糖尿病腎症の病気分類のどこに当てはめれば良いのか、という患者さんが多数存在していたと思います。病気分類に当てはまらない症例がたくさん存在していたこと、そして、それによってリスクを層別化するということが行えないというのが病気分類の大きな問題点だったのです。JDDM で見ても eGFR だけが低下してアルブミン尿のない人が15%前後存在しているということが明らかになってます。ところが、糖尿病腎症の病気分類と別に、CKD の重症度分類というのが日本腎臓病学会から先に提唱されていたわけです。この腎症の病気分類とCKD の重症度分類というのは、全く互換性がなかったというのが大きな問題ですが、CKD の重症度分類をどのように行っているかということです。アルブミン尿についてみてみると、アルブミン尿が増えれば増えるほど、そして、eGFR が落ちれば落ちるほどリスクが高くなります。つまり、アルブミン尿と eGFR という2つの指標によってその患者さんの腎予後や心血管予後を評価しようというのがこの重症度分類の考え方です。では、糖尿病患者さんではどうかということです。この新しい病期分類が出る前ですが、アルブミン尿が増えていることの方がリスクなのか、あるいは eGFR が落ちている方がリスクなのか、という質問をよ

く受けていました。答えを言うとどちらも重要な心血管疾患のリスクになります。これは JDDM のデータに戻りますけれども、2型糖尿病患者さん、約3,000名を対象に解析しました。eGFR に着目してみると、eGFR が60を切ると心血管イベントのリスクは2.1倍になります。そして、微量アルブミン尿が存在すると心血管疾患のリスクは2倍になるということです。そして、微量アルブミン尿と eGFR の低下、両方があると4倍のリスク増加につながる。つまり、糖尿病患者さんの腎機能低下におきまして、アルブミン尿の増加、eGFR の低下、これは2つともリスクを計る重要な指標であって、どちらも無視することができない。そうすると、旧病期分類は基本的にアルブミン尿で決めるわけですから、このリスクの評価の仕方が当てはまらない。そこで、2013年の12月に改訂されました。まず3期の A、B が取りはらわれまして、基本的にはアルブミン尿が同じように記載されていますが、腎不全の定義が変わったということです。これをみると、eGFR 30未満を腎不全としようということになったわけです。この30というのが突然出てきた数字ですけども、なぜ糖尿病患者さんだけ eGFR 30未満で腎不全と定義しているのか？ 2型糖尿病患者さん4,328人を対象に7年追跡しているのですが、腎イベント、つまり末期腎不全への進展をみると、eGFR が30をきると途端にリスクが50倍にまで上ります。それは、アルブミン尿の有無に関係なく50倍に上るといわけです。心血管イベントについてみると、やはり eGFR が30きると1.54倍になる。そして死亡リスクについてみると、eGFR が30をきるとアルブミン尿が出ている、出していない、その量にかかわらず死亡リスクは約7倍に上昇しました。つまり、30を1つの目安とすることによって、糖尿病腎症の患者さんのリスクをより正確に評価できるので、この eGFR 30未満を腎不全とすることでリスクと関連付けたと考えられているわけです。ようやく糖尿病腎症の患者さんもアルブミン尿と eGFR という2つの指標でリスクの層別化をすることになりましたので、これが CKD (重症度分類) との相関ということになるわけですが、まだ完璧ではありません。糖尿病腎症の病気分類については、これから改善の余地があると伺っております。それでは、この糖尿病腎症ですけども、どのように薬物療法を進めていけばよいのかです。英国で行われた2型糖尿病患者さんを対象にした大規模臨床試験、UKPDS64の結果ですが、糖尿病腎症の年次進行率と死亡率を表したものです(図2)。腎症前期は腎症が全くない状態です。それから早期腎症を発症するのが年間2%くらいです。早期腎症から微量アルブミン尿のステージから顕性アルブミン尿、顕性タンパク尿のス



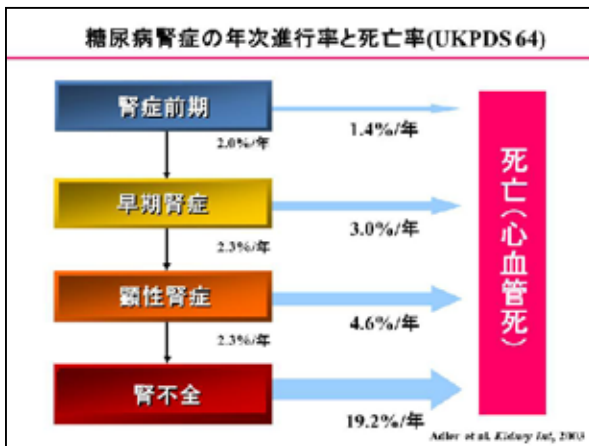


図 2

ステージに行く人たちが年間2.3%です。顕性腎症から末期腎不全に進展する人が2.3%です。この年次進行率に関しては、日本人でもほぼ数字は同じです。だいたい年間2%の年次進行率となっております。問題は死亡率です。腎症がない人であれば年間1.4%です。微量アルブミン尿があると年間3%です。顕性タンパク尿が年間4.6%ですが、腎不全に至ってしまうと死亡リスクは19.2%にあがってしまう。そして、その死亡理由の大半は心血管死です。糖尿病ですから、一番大切なのは血糖コントロールです。蛋白尿がある患者さんにRASを抑えるACE阻害薬、ARBを使うと蛋白尿が抑えられますが、実はその効果を十分に引き出すのは、血糖コントロールをよくしておかなければいけない。ACE阻害薬を使って2型糖尿病患者さんに投与すると腎症の発症が抑えられたということです。その後出てきたARBで結果を見ると、オルメテックを使ったロードマップ試験というのがあります。これは、腎症の発症を抑えることができましたが、もう一方のカンデサルタン、プロプレスを使った試験では腎症発症を抑えることができませんでした。この2つの違いですが、まず、HbA1Cに着目しますと、HbA1Cが5.8%と、パーフェクトコントロールの人たちを対象にした症例にACE阻害薬を投与すれば腎症の発症が抑制されたというわけです。背景の患者さんのHbA1Cが7.7%から8.3%だと異なった結果になります。やはり、罹病期間が短くて血糖コントロールが少しでも良い方がRAS阻害薬による腎保護効果が発揮しやすい。糖尿病患者さんでは降圧剤として第一選択されるRAS阻害薬、この効果を十分発揮するために血糖コントロールが重要です。問題は血糖コントロールをどの程度まで良くすればよいのかということです。これは、先生方は耳にタコができるほど聞いてACCORD試験ですが、ハイリスク2型糖尿病患者さんに対して、厳格な血糖コントロールをすることで、強化療法を行う

と全死亡あるいは心血管死が増えてしまった。つまり、厳格に血糖コントロールをするということが糖尿病患者さんにとってメリットがあることなのか。血糖コントロールということ自体の意義が大きく揺らいだ試験でもあります。ところが、ACCORD試験のサブ解析を見ると、実は細小血管症は抑えているわけです。たとえば、腎症に対する効果を個別に見ていきますと、微量アルブミン尿の発症は15%です。それから顕性タンパク尿の発症は28%で、強化療法群で有意に抑制しています。つまり、厳格な血糖コントロールをすれば、腎症は抑制されていますけれども、心血管予後の改善につながっていないというのが、この試験のメッセージです。

似たような試験でADVANCE試験があります。これも心血管疾患のハイリスク患者さん1万人強を対象に、強化療法を行った場合に、腎臓の予後がどうなるかということサブ解析で検討しているわけです(図3)。厳格な血糖コントロールをすると、微量アルブミン尿、顕性タンパク尿であったり、あるいは末期腎不全の発症が抑制されていますが、このプライマリーアウトカムである心血管疾患ということについてみると、強化療法をやっても、HbA1Cを下げて、何ら心血管疾患のイベント予防に役に立たなかったということが分かっています。

	イベント数	ハザード比	95%信頼区間	p値
末期腎不全	27	0.35	0.15-0.83	0.01
クレアチニンの倍加	84	0.83	0.54-1.27	0.38
顕性タンパク尿	393	0.70	0.57-0.85	<0.01
微量アルブミン尿	2752	0.91	0.85-0.98	0.01

0.25 1 4  
(強化療法が良い) (通常療法が良い)

心血管疾患のハイリスク患者 11,140人を対象  
強化療法群(HbA1c 6.5%) v.s. 通常療法群(HbA1c 7.3%)

厳格な血糖管理は腎症を抑制した

Perkovic et al. *Kidney Int* 2013 より一部改変して作図

図 3

では、重症低血糖起こせば反射性に交感神経が刺激されますので、血管がしまつて心血管イベントが増えてしまう。腎機能低下患者さんでは、確かに低血糖が起きやすいです。これはアメリカ糖尿病学会が昨年出したコンセンサスカンファレンスのレポートでは、eGFRが60を切ると低血糖のリスクが上昇すると書いています。その理由は何かということですが、1つは薬剤のクリアランスが低下することです。たとえば、腎機能が低下している人にSU薬を過量投与してしまっ

て、遷延性の低血糖、昏睡を起こして救急車で運ばれる、というのは日常的によく経験することです。もう一つは、腎臓の糖新生が低下するということが問題です。肝臓が糖新生をやっている事はよく知られていますが、実は糖新生全体の20%になっているのは腎臓であるということです。ですから、透析患者さんでも低血糖を起こすのは腎臓での糖新生が低下しているためと考えられているわけです。たとえば、SU薬、これはeGFRが低下している症例、クレアチニンが上がっている様な症例では避けるべきです。メトホルミン、これも現在のガイドラインによりますと、男性ではクレアチニン1.3以上、女性ではクレアチニンが1.2を超えていれば使うべきではない。また、75歳以上の高齢者には避けるべきとされています。チアゾリジン、アクトス、これは非常に良いお薬ではありますが、むくみという副作用を日常的によく経験します。たとえば、顕性腎症に入ってきて、これからネフローゼになる人たちです。そうなった場合には、チアゾリジン誘導体は不適切ということになるわけです。では、今流行のSGLT2阻害薬はどうかということですが、SGLT2阻害薬は多少早い段階で使うべきお薬だと思います。SGLT2阻害薬というのは尿糖を排泄させるお薬ですが、これは腎血流が低下します。潜在性の腎機能低下があるような患者さんには、まず使うべきではないということ、それから、尿糖の排泄は腎血流に依存しますので、GFRが落ちているような症例に使っても効果が期待できない。そして、顕性腎症以降になりますと食事療法で蛋白制限をやります。蛋白制限の大きな目的は腎血流が多くなりすぎないように、腎血流を制御することですね。浸透圧を下げて血流を下げてあげることが目的ですから、そんな状況の時にSGLT2阻害薬を使ってしまうと、さらに腎血流の低下を助長して腎機能を悪化させてしまう可能性があります。早期腎症までに使うのが安全なのではないかと思えます。 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、これはどのステージでも使えます。あと私が使いやすいと思っているのは、インクレチン関連薬です。DPP4阻害薬、GLP-1、これをどちらも用量の調整が必要であったり、種類によっては使えないものもありますけども、透析患者さんまで使えるというのが大きな利点で、低血糖が少ないというのが臨床的な大きなメリットだと思います。

インスリンに関しては言うまでもなくどのステージでも使えます。慈恵医大病院で一番多く処方されている内服薬はメトホルミンの人が一番多いです。現在のガイドラインでは、第一選択薬はメトホルミンとされていますので、ガイドライン通りですが、慈恵医大の医

師はDPP4阻害薬をメトグルコと同じだけの比率を出しているということがわかりました。やはり腎機能が低下していたり、あるいは高齢者で低血糖を避けたいという患者さんに、第一選択薬としてインクレチン関連薬を選んでるようです。

実際に、このDPP4阻害薬は、アルブミン尿を抑えます。そして、実は血糖非依存性に腎保護効果を持っているということが分かっています。たとえば、1型糖尿病のモデルを使った検討です。これは $\beta$ 細胞を壊しているわけですから、こんなネズミにDPP4阻害薬を飲ませても血糖値は下がらないわけです。しかし、腎臓に関しては蛋白尿を抑えたり、あるいは尿細管の間質の線維化を抑えているということがわかっておりまして、血糖コントロールとは独立してDPP4の基質を介して抗炎症効果だったり、酸化ストレスを抑えたりして腎保護作用を発揮している可能性があります。このDPP4阻害薬に関しては、最近いくつかの試験結果が揃ってきました。テコス試験というのが一番新しいものですが、これは心血管の安全性をジャヌビアで見たものです。この結果は、シタグリプチンは心血管イベントを増やさなかったわけでありまして、もともとのこの試験の目的は非劣性を示すことであったので、少なくとも心臓、心血管にはこのDPP4阻害薬は悪さしないお薬なんだということが言えると思えます。しかしながら、そういった薬剤をもってしても、未だこの心血管イベントが抑えられない。この鍵を握っている因子は何なのかということになるわけです。私は、その鍵を握っているリスクは脂質ではないかと考えています。Sweden Heart Studyでは、1回心筋梗塞を起こして入院した人たちにスタチンを投与し始めました。そのスタチンによって心筋梗塞の二次予防効果があるかどうかを見ているわけです。スタチンだから当然入るといいのではないかと思うわけですが、eGFRが15切っていますと、スタチンを投与しても何ら心血管イベントの抑制に繋がらなかった。15以上あればスタチンを投与したらメリットがあったということです。もう一つは、クレステールを使った試験です。オーロラ試験と言いますが、透析患者さんに脂質低下療法をして心血管イベントを見たものです。これを見ると、クレステールを投与しますと、LDL-Cは見事に下がってきます。ところが、心血管イベントの抑制にはそれが繋がらなかったということです。つまり、腎不全患者さんにそこから脂質低下療法をスタートしても、それは遅きに失していると思えます。

こういった反省に立って、fire and forget という考え方が取り入れられています。糖尿病やCKDがあれば、全く盲目的にスタチンを放り込みなさいということです。fire というのは軍事用語で発射ということです。そして forget、忘れなさいということです。つまり、スタチンミサイルを発射すればミサイルは必ず相手を撃破するまで追い続けます。必ずや心血管イベントをスタチンミサイルが撃墜してくれるだろうという考え方です。フォローアップすらいらぬ。ところが現在の日本のガイドラインでは、treat to target という考え方です。LDL-C の目標値があるわけです。糖尿病患者さんであれば120mg/dL 未満にして下さい、冠動脈疾患の患者さんで既往があれば100未満に下さい。我々はこのようなガイドラインの方が慣れていますが、fire and forget というのは荒唐治にも聞こえますが、実は私はあながち間違いではないと考えています。スタチンを投与するとアルブミン尿、蛋白尿が抑制されるという事がよく知られています。ACCORD-LIPID 試験では、たとえば、フィブラートとスタチンを併用するとアルブミン尿の抑制に有効だった。スタチンがなぜ臓器保護効果を発揮するのかということですが、実は Rho、それからそのエフェクターと呼ばれる Rho-kinase がこの作用を抑えるからだと考えられているわけです(図4)。この Rho というのは、細胞質に局在しているわけですが、外から高血糖やサイトカインなどの刺激が加わりますと、細胞膜に移ってきてトランスロケーションをして活性化するわけです。その作用を媒介しているものが Rho-kinase というものにな

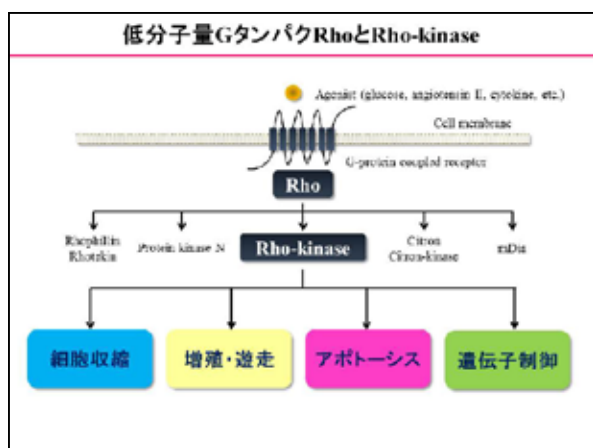
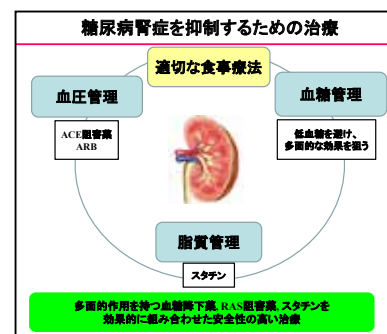


図 4

ります。この Rho/Rho-kinase ですが、細胞の収縮であったり、増殖や遊走、アポトーシス、あるいは遺伝子の制御といった多彩な細胞機能をレギュレートしている因子です。コレステロールの合成過程で出てくるグラニルグラニルピロリン酸という物質がありますが、これは Rho-kinase の活性化に必須の物質だとされているわけです。つまり、スタチンを使うことによって、グラニルグラニルピロリン酸の産生を抑えられ、その結果、Rho/Rho-kinase の下流にある炎症起点を抑えることによって細胞機能の破綻を防ぐと考えられているわけであります。ただスタチンというものは、この Rho-kinase を特異的ではありません。もっと Rho-kinase、これを特異的に阻害してやることによってより強力な糖尿病の合併症抑制作用がないだろうかということで、我々は仮説を立てて現在検討を行っております。

実は、この Rho-kinase 阻害薬というのは、ファスジルと旭化成から発売されているお薬です。これは現在くも膜下出血後の脳血管攣縮の予防に保険適用がとられているお薬ですけども、我々はこのお薬を糖尿病のマウスに投与して、腎臓、アルブミン尿がどうなのかという検討を行いました。まず、糖尿病の状態でも Rho/Rho-kinase がどうなっているのかということですが、いずれも活性が上がっていることを確認しました。ところが、この Rho-kinase 阻害薬を投与するとそれが抑制されます。そして、興味深いことに体重、血糖、血圧の生理的なバロメーターには Rho-kinase 阻害薬は何ら影響を与えない。血糖とは非依存的にアルブミン尿を抑えているということを明らかにしました。なぜこのようなお話をしたかですけども、腎機能低下患者さんに使いやすいと言われていたインクレチン関連薬 GLP-1 というのが Rho-kinase を抑制するということがわかっております。我々もメサンギウム細胞におきまして、GLP-1 を投与しますと Rho-kinase の発現が下がってくるので、現在検討を進めているところであります。



### Prof. Saku's Commentary

糖尿病腎症を抑制するための治療ですが、まず血糖管理に関しては低血糖を避ける。そして多面的な効果を狙って、たとえば、インクレチン関連薬のようなものを使う。やはり、低血糖起こしてしまうと心血管イベントが増えるので注意する。そして、その意義としては、ACE 阻害薬や ARB の作用を十分に引き出す方がいい。その一方で早期から脂質を管理し、Rho-kinase のようなものをコントロールしながら安全性の高い治療を考える。その根幹は、適切な食事療法のようにあります。川浪先生、頑張ってください。