

軽度腎機能低下を示す慢性糸球体腎炎患者に対する トランドラプリルの臨床効果

吉田篤博 武田朝美 福田道雄
戸田 晋 両角國男*

Clinical effects of trandolapril in chronic glomerulonephritis patients with renal insufficiency

Atsuhiko YOSHIDA, Asami TAKEDA, Michio FUKUDA, Susumu TODA, and Kunio MOROZUMI*

Division of Nephrology, Nagoya Daini Red Cross Hospital,

* Division of Hemodialysis, Nagoya City University Medical School, Aichi, Japan

Trandolapril is a newly developed angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) whose characteristic is that it undergoes hepatic excretion. ACEI appears to have a specific reno-protective and anti-proteinuric role in patients with chronic glomerulonephritis (CGN). Although renally excreted ACEI tend to accumulate and cause side-effects in patients with renal dysfunction, the pharmacokinetics of trandolapril were not affected by renal dysfunction.

We compared the effect of other renally excreted ACEI with those of trandolapril on serum creatinine (s-Cr), creatinine clearance (Ccr), proteinuria and total protein (TP) in CGN patients who switched from another ACEI to trandolapril.

Twelve hypertensive patients with chronic renal failure (nine males and three females, ranging from 30 to 72 years of age) who were treated by other renally excreted ACEIs for long periods (2 to 8 years) with some effects on proteinuria and renal function, were enrolled in the present study. After ACEI therapy, s-Cr had decreased (2.09 to 1.80 mg/dl, $p < 0.01$) as well as proteinuria (1.65 to 0.71 g/day, $p < 0.01$). A single daily oral dose of 1mg of trandolapril was administered to these patients regardless of their blood pressure status and renal functions. After change to trandolapril therapy, s-Cr (2.25 to 2.06 mg/dl, $p < 0.01$) and urinary protein (1.82 to 1.34 g/day, $p < 0.05$) significantly decreased. On the contrary, both Ccr and TP significantly increased at the level of 39.4 to 44.4 ml/min ($p < 0.05$) and 6.80 to 7.02g/dl ($p < 0.01$), respectively. No apparent side effects, such as hyperkalemia, hyponatremia, anemia or worsening of the existing renal dysfunction except for coughing, were observed in these patients. Furthermore, none of the 12 patients treated with trandolapril required discontinuation of the compound.

In conclusion, it was shown from this study that trandolapril is effective for the treatment of hypertensive patients with renal insufficiency irrespective of the original diseases. Thus, it can be envisaged that trandolapril is one of the most appropriate agents compared to other renally excreted ACEI for these patients with renal insufficiency. We recommend the change from other ACEIs to trandolapril, when renal dysfunction might be due to ACEI accumulation.

Jpn J Nephrol 2000 ; 42 : 333-337.

Key words : trandolapril, chronic glomerulonephritis, renal insufficiency, renal protection

はじめに

アンギオテンシン変換酵素阻害剤(ACEI)は降圧剤とし

て開発されたが、腎保護作用(尿蛋白減少、腎機能低下抑制)が注目されている。軽度腎機能が低下した腎疾患症例に対して、ACEIは腎臓での過剰濾過(capillary hyperten-

sion)を是正することで腎臓を保護する作用が知られているが、ある程度以上腎機能が低下した症例では、腎排泄型のACEI使用では蓄積の問題が生じてくる。

今回、軽度腎機能低下を認める腎疾患患者において、従来の腎排泄型のACEIから肝排泄主体のトランドラプリルへ変更した時の臨床効果について検討した。

対象と方法

対象症例は軽度腎機能障害を伴う腎疾患患者(Table 1)で、長期間腎排泄型のACEIを服用し、途中で肝排泄主体のACEIであるトランドラプリルに変更した12症例である。これらの症例に対して、ACEI使用前、腎排泄型ACEI使用后3~6カ月、トランドラプリルへの変更前、

変更後3~6カ月で、血清クレアチニン(s-Cr)、血清総蛋白(TP)、血清アルブミン、血清カリウム(s-K)、24時間蓄尿でのクレアチニクリアランス(Ccr)、1日蛋白尿(UP)について調べ検討した。

結 果

対象症例をTable 1に示した。腎疾患患者12名であり、内訳は男性9例、女性3例で、年齢は30~72歳(平均年齢56.2歳)、原疾患は、微小変化1例(非ネフローゼ症候群)、膜性腎症1例、IgA腎症7例、腎硬化症3例(うち2症例は腎生検未施行)であった。合併症として、高血圧、Leriche症候群などを認めた。血圧上昇、尿蛋白上昇のため、腎排泄型のACEIを開始、血圧の低下と腎機能保護効果

Table 1. Patients' profiles (1)

Case	Age/sex	Nephropathy	Renal biopsy	Complications	Cause of ACEI therapy
TA	61/M	nephrosclerosis	no	(-)	hypertension
YM	66/F	IgA-N	yes	(-)	hypertension
NI	45/F	IgA-N	yes	PSS	hypertension
HW	64/M	nephrosclerosis	no	Leriche syndrome	hypertension
SY	36/F	IgA-N	yes	gout	proteinuria
KT	48/M	IgA-N	yes	(-)	proteinuria
IK	72/M	MGN	yes	(-)	hypertension
YT	48/M	IgA-N	yes	(-)	proteinuria
TA	64/M	IgA-N	yes	(-)	proteinuria
NM	30/M	IgA-N	yes	(-)	proteinuria
TI	70/M	MGA	yes	hypertension	proteinuria
TH	70/M	nephrosclerosis	yes	RA	proteinuria

IgA-N : IgA nephropathy, MGN : membranous glomerulonephritis, MGA : minor glomerular abnormalities, PSS : progressive systemic sclerosis, RA : rheumatoid arthritis

Table 2. Patients' profiles (2)

Case	History of other ACEIs			Concomitant medicine		
TA	derapril	15 mg/day	2 years	—		
YM	derapril	15 mg/day	3 years	Ca ²⁺ antagonist	HMG-CoA reductase inhibitor	
NI	derapril	15 mg/day	8 years	prednisolone	prostaglandin I ₂	
HW	enalapril	2.5 mg/day	3 years	Ca ²⁺ antagonist	β blocker	ticlopidine
SY	enalapril	2.5 mg/day	3 years	dilazep		
KT	enalapril	2.5 mg/day	6 years	dilazep	Ca ²⁺ antagonist	
IK	enalapril	2.5 mg/day	8 years	Ca ²⁺ antagonist	β blocker	
YT	enalapril	5.0 mg/day	4 years	dilazep		
TA	enalapril	5.0 mg/day	5 years	dilazep		
NM	enalapril	5.0 mg/day	5 years	dipyridamole		
TI	enalapril	5.0 mg/day	5 years	Ca ²⁺ antagonist	β blocker	aspirin
TH	enalapril	5.0 mg/day	5 years	Ca ²⁺ antagonist	HMG-CoA reductase inhibitor	

Table 3. Changes in multi-parameter

	Pre-ACEI	Post-ACEI	Pre-trandolapril	Post-trandolapril
s-Cr(mg/dl)	2.09±1.03	1.80±0.89**	2.25±0.86 [#]	2.06±0.79 ^{\$\$}
Ccr(ml/min)	53.9±27.4	57.7±24.4	39.4±1.35 [#]	44.4±17.1 ^{\$}
s-K(mEq/l)	4.4±0.3	4.6±0.3	4.7±0.5	4.4±0.3
Proteinuria(g/day)	1.65±0.65	0.71±0.65**	1.82±1.50 [#]	1.34±1.17 ^{\$}
Total protein(g/dl)	6.94±0.28	6.90±0.41	6.80±0.39	7.02±0.36 ^{\$\$}
Serum albumin(g/dl)	3.73±0.25	3.79±0.28	3.51±0.30 [#]	3.63±0.20
Systemic/diastolic blood pressure(mmHg)	145.5±34.0 /84.5±16.6	134.3±19.9 /76.8±9.2	132.5±18.8 /79.5±10.8	131.8±14.1 /74.7±7.9

s-Cr : serum creatinine, Ccr : creatinine clearance, Pre-ACEI : time of before use of renal excretion type ACEI, Post-ACEI : time of after use of renal excretion type ACEI, Pre-trandolapril : time of before exchange to trandolapril, Post-trandolapril : time of after exchange to trandolapril

* p<0.05 compared to pre-ACEI, ** p<0.01 compared to pre-ACEI, [#] p<0.05 compared to post-ACEI, ^{##} p<0.01 compared to post-ACEI, ^{\$} p<0.05 compared to pre-trandolapril, ^{\$\$} p<0.01 compared to pre-trandolapril

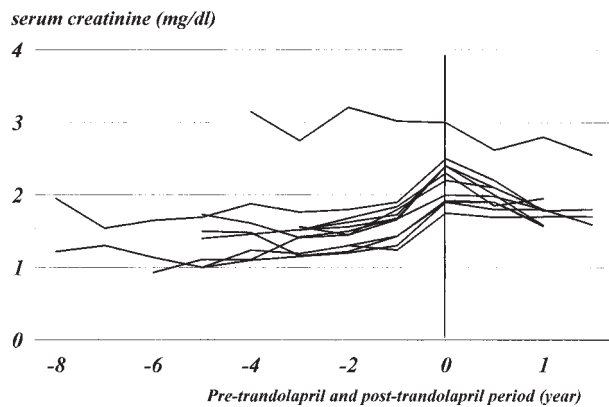


Fig. 1. Changes in proteinuria of 12 cases during follow-up period

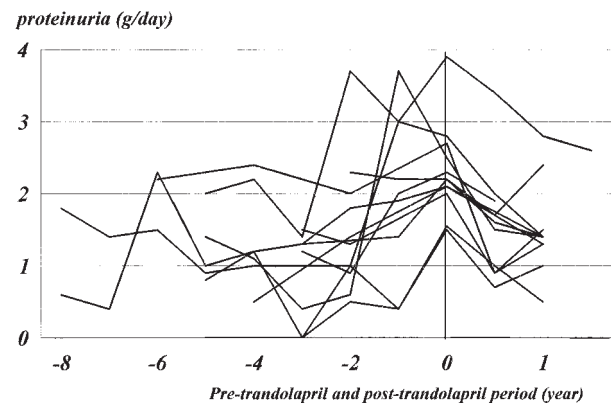


Fig. 2. Changes in serum creatinine of 12 cases during follow-up period

として腎機能の改善や尿蛋白の減少を認めた。Table 2 に最初に使用した腎排泄型 ACEI の投与量, 併用薬剤について記載した。初回使用した腎排泄型の ACEI については, derapril 15mg/day が 3 名, enalapril 2.5~5.0mg/day が 9 名で, その投与量も通常投与量であった。これらをトランドラプリル 1 mg/day 朝 1 回投与に変更した。併用薬剤としては, 慢性糸球体腎炎の治療薬としての dilazep, dipyridamole や高脂血症治療薬としての HMG-CoA reductase inhibitor, 人工血管手術後の抗血小板剤であったが, トランドラプリル変更後も同量を使用した。

Table 3 に対象症例の各種パラメーターの推移を示した。腎排泄型 ACEI 使用前は, 血圧は 145.5/84.5mmHg, s-Cr 2.09±1.03 mg/dl, Ccr 53.9±27.4 ml/min, 尿蛋白 1.65±0.65 g/day であり, 軽度の腎機能障害と中等量の尿

蛋白を認めていた。腎排泄型 ACEI 使用后 3~6 カ月で, 各々, 134.3/76.8 mmHg, 1.80±0.89 mg/dl (paired T-test, p<0.01), 57.7±24.4 ml/min, 0.71±0.65 g/day (p<0.01) に改善したことから, これらの対象症例は治療開始当初, 腎排泄型 ACEI が有効であったと判断した。その後 2~8 年にわたる外来観察で, s-Cr が 1.80 mg/dl → 2.25 mg/dl (p<0.01), Ccr が 57.7 ml/min → 39.4 ml/min (p<0.01) と腎機能の悪化を認めたが, これは原病による腎機能低下と判断していた。ACEI の副作用として, 咳, 高カリウム血症, 貧血などがあげられるが, 経過観察中軽度の咳はほぼ全症例に認められ, 短期的な中断は各々の症例で数日間から 1 週間が数回あったが, それによる薬剤中止症例は認めなかった。

腎機能低下に伴い, 薬剤の血中濃度の測定はしなかった

が、腎排泄型 ACEI の蓄積が心配され、肝排泄型の割合が高いトランドラプリルへ変更した。トランドラプリル変更前には、s-Cr 2.25 ± 0.86 mg/dl, Ccr 39.4 ± 13.5 ml/min, 尿蛋白 1.82 ± 1.50 g/day, TP 6.80 ± 0.39 g/dl であったが、変更後 3~6 カ月で、 2.06 ± 0.79 mg/dl ($p < 0.01$), 44.4 ± 17.1 ml/min ($p < 0.05$), 1.34 ± 1.17 g/day ($p < 0.05$), 7.02 ± 0.36 g/dl ($p < 0.01$) に改善した。Fig. 1, 2 に 12 症例の腎排泄性 ACEI 投与後からトランドラプリル変更後までの s-Cr と尿蛋白の変動を示した。長期間にわたり s-Cr はゆっくりと上昇、とくに最後の 1 年で急な上昇を認め、トランドラプリル変更後は低下した。

副作用については、変更後のトランドラプリルの投与期間は 8~24 カ月(平均 17 カ月)であったが、2 症例が咳のため短期間(3~5 日間)服用を中断したのみで、高カリウム血症、貧血などによる中止例は認めなかった。

考 案

1985 年ころより、ACEI が糖尿病性腎症や各種腎疾患患者に対して尿蛋白減少効果があり、腎機能保護に有用との報告がされている¹⁻³⁾。今回使用したトランドラプリルの特徴は、脂溶性で血中濃度が安定していること、肝排泄が主体であること、1 日 1 回投与が可能な作用時間の長い ACEI であること^{4,5)}などである。同剤においても、このような蛋白尿減少効果が期待できるとの報告もいくつかなされている^{6,7)}。

今回の検討症例は、基礎疾患に軽度の腎機能障害と慢性糸球体腎炎と高血圧を有しており、その治療のためにもともと長期間にわたって腎排泄型 ACEI を使用し、血圧の低下、尿蛋白の減少、Ccr の改善を認めていた症例を対象とした。Ruilope ら⁸⁾の指摘のように、特に軽度腎機能障害と高血圧をもつ腎疾患患者に ACEI の腎保護作用が期待されるわけである。

Fig. 1 に示したごとく、腎排泄型 ACEI の長期間使用中にゆっくりとした腎機能低下を認め、特に変更前の 1 年間に s-Cr の急な上昇を認めた。これが、ACEI の蓄積による副作用であるか原病の増悪かを鑑別する目的で、肝排泄型のトランドラプリルへ変更した。

トランドラプリルはプロドラッグで、体内で吸収されると速やかに肝臓で加水分解され、活性体のトランドラプリラートに変わる。これが脂溶性であり、ACE 活性を強く、長く抑制する。肝排泄主体であるため、腎機能障害時でも蓄積性を考えることなく、投与量の調整が不必要であ

る^{9,10)}。このような特徴のあるトランドラプリルへの変更により腎機能の改善を認めたことから、検討症例の腎障害は、基礎疾患の進行以外に血中濃度測定はなされてはいないが、腎排泄型 ACEI の蓄積による障害の可能性もあると考えた。

副作用としては、高カリウム血症(5.0 mEq/l 以上)、貧血の進行などで、服薬中止を必要とするような症例はなく、2 例が咳のため一時的に服薬を中断したのみであった。これは通常腎排泄型 ACEI と大きな差はなかった。

最近の WHO などの勧告¹¹⁾では、腎機能障害を有する高血圧患者における降圧剤の選択で、ACEI が第一選択薬にあげられており、腎疾患患者において欠かすことのできない治療薬である。腎疾患を有する症例の血圧コントロール目標が、130/85 mmHg 以下、特に尿蛋白 1 g/day 以上あれば 125/75 mmHg 以下と、従来に比べかなり低値になってきている。そのなかで、ACEI は全身血圧に関係なく腎保護作用をもつことから、その使用が推奨されている。また、ACEI は、①血管拡張作用、②交感神経刺激の抑制作用、③抗不整脈作用、④心筋のリモデリング作用、⑤線維化の抑制作用、⑥メサンギウム基質の増生抑制、⑦シクロスポリン腎毒性の抑制など、きわめて多彩な作用を有しており、今後ますますその適応が広がる可能性を秘めている。このように、腎疾患を有する患者にとって ACEI は欠かすことのできない治療薬である。

腎排泄型 ACEI 投与中に、ACE 活性抑制そのものによる副作用(咳、高カリウム血症、貧血など)などに対しては変更の意味がないが、薬剤の蓄積による腎機能障害と判断した場合、肝排泄主体の ACEI であるトランドラプリルへ変更し、蓄積による副作用を否定して ACEI 投与を続けるのも一考と思われた。

結 語

軽度腎機能低下を認めた腎疾患患者 12 症例において、腎排泄型 ACEI から肝排泄主体の ACEI であるトランドラプリルに変更し、臨床的效果を検討して以下の結論を得た。

1) 副作用、血圧、血清カリウム、尿蛋白量については特に従来の腎排泄型 ACEI と大差はなかったが、血清クレアチニンの低下、クレアチニンクリアランスの改善を認めた。これは、腎排泄型 ACEI の蓄積による腎障害の要素がなくなったためと考えた。

2) 腎機能が低下した場合、従来の腎排泄型 ACEI で

は蓄積による腎障害が心配になるが、トランドラプリルは肝臓排泄が主であるため、蓄積の心配が少なく安心して使用できる。

本論文の主旨は第42回日本腎臓学会総会において発表した。

文 献

1. Taguma Y, Kitamoto Y, Futaki G. Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. *N Engl J Med* 1985 ; 313 : 1617-20.
2. Bauer JH, Reams GP, Lal SM. Renal protective effect of strict blood pressure control with enalapril therapy. *Arch Intern Med* 1987 ; 147 : 1397-400.
3. Anderson S, Meyer TM, Rennke HG, Brenner BM. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 1987 ; 76 : 612-9.
4. Duc LN, Brunner HR. Trandolapril in hypertension : overview of a new angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol* 1992 ; 70 : 27-34.
5. Zannad F. Trandolapril. How does it differ from other angiotensin converting enzyme inhibitors? *Drugs* 1993 ; 46 : s172-81.
6. Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, McMahon FG. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998 ; 54 : 1283-9.
7. Hemmelder MH, de Zeeuw D, de Jong PE. Antiproteinuric efficacy of verapamil in comparison to trandolapril in non-diabetic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 98-104.
8. Ruilope LM, Mirande B, Morales JM, Rodicio JL, Romero JC, Raji L. Converting enzyme inhibition in chronic renal failure. *Am J Kid Dis* 1989 ; 13 : 120-6.
9. Danielson B, Querin S, LaRochelle P, Sultan E, Mouren M, Bryce T, Stepniewski JP, Lenfant B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of trandolapril after repeated administration of 2 mg to patients with chronic renal failure and healthy control subjects. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994 ; 23 : S50-9.
10. Bevan EG, McInnes GT, Aldigier JC, Conte JJ, Grunfeld JP, Harper SJ, Meyer BH, Pauly N, Wilkinson R. Effect of renal function on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of trandolapril. *Br J Clin Pharmacol* 1993 ; 35 : 128-35.
11. Guidelines subcommittee : 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guideline for the management of hypertension. *J Hypertension* 1999 ; 17 : 151-83.