

# 高度腎機能低下例に対するアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ロサルタン)の腎機能, 血清カリウム値, 血圧に対する影響

—血清クレアチニン値が 3.0 mg/dl 以上と未滿の患者での違いについて—

中山昌明 丹野有道 大塚泰史 高橋 創  
池田雅人 加藤尚彦 横山啓太郎 山本裕康  
徳留悟朗 細谷龍男

Effect of angiotensin II receptor antagonist (losartan) on renal function, serum potassium and blood pressure in patients with advanced renal failure : differences between patients with a serum creatinine(SCr) level higher than 3 mg/dl and those with a lower SCr level

Masaaki NAKAYAMA, Yudo TANNO, Yasushi OTSUKA, Hajime TAKAHASHI,  
Masato IKEDA, Naohiko KATOH, Keitaro YOKOYAMA,  
Hiroyasu YAMAMOTO, Goro TOKUTOME, and Tatsuo HOSOYA

Department of Kidney and Hypertension, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

The administration of angiotensin II receptor antagonist(AIIA) to patients with advanced chronic renal failure(CRF) is not actively recommended. This study was performed to verify the appropriateness of this situation and to determine if there are any substantial differences between patients with a serum creatinine(SCr) level higher than 3 mg/dl and those with a lower SCr level in terms of the clinical effects such as renal function, serum potassium level and systemic blood pressure(BP) after the administration of AIIA.

Sixteen patients with advanced CRF who were admitted to the out-patient clinic in Jikei University Hospital(1998/1~1999/12) were enrolled(average age : 65 years, underlying renal disease : diabetic nephropathy 6, CGN 5, and other 1). They had never been administered AIIA before. The patients were classified into two groups in accordance with their level of SCr : group A (SCr lower than 3.0 mg/dl ; n=11), and Group B(SCr higher than 3.0 mg/dl ; n=5). Losartan (50 mg/day) administration was started in order to examine parameters such as the SCr, potassium, BP at the out-patient clinic, and urinary protein excretion at the 0, 1, 3, 6, 9, and 12 month time points.

Although the 1/SCr values provided negative slopes with time in both groups, no significant difference was found between the two slopes. There were no changes in the serum potassium levels or urinary protein excretion during the study period in either group, and no statistical difference was found between the two groups. Although the serum potassium level exceeded 5.5 mEq/l in two patients each in both groups, the level was controlled by diet therapy with restricted potassium. BP was reduced significantly in both groups during the study period, and no statistical difference in BP reduction was observed between the two groups.

In conclusion, the results indicate there were no differences in the effect on renal function, serum potassium levels or systemic BP between the patients with a SCr level higher than 3.0 mg/dl and those with a lower level. The results also support the notion that patients with advanced renal dysfunction are not precluded from AIIA administration.

Jpn J Nephrol 2002 ; 44 : 530-536.

**Key words** : angiotensin II receptor antagonist, losartan, advanced renal failure, renal function, potassium, blood pressure

緒言

Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) による renin-angiotensin system (RAS) の抑制によって、糖尿病性腎症を含む腎機能障害の進展が臨床的に抑制される事実が確認されてきた<sup>1-3)</sup>。これらの疫学的事実をもとに、各種の慢性腎機能障害例に対し、腎機能の長期的な保持を目的に ACEI、さらに最近では angiotensin II receptor antagonist (AIIA) が第一選択薬とされるようになってきている。ところが一方、血清クレアチニン (Cr) 値が上昇し腎障害が高度に進展している例では、ACEI/AIIA の投与は一般的には控えられる傾向があることは事実である。2000 年日本高血圧学会 recommendation においても、そのなかの記載で、血清 Cr 値が 3.0 mg/dl を超える例では慎重投与すべきであるとの注釈が付加されている<sup>4)</sup>。この理由として、ACEI/AIIA の投与により腎機能が急激に増悪した例が報告されていること、また、高度の腎機能障害例に対する ACEI/AIIA の長期臨床検討がなく、この範疇の腎不全患者に対する ACEI/AIIA の臨床効果が明らかでない点などをあげることができる。

臨床現場においては、初診の時点で、すでに高度の腎機能低下を呈している患者を取り扱うことは稀ではなく、むしろ最近では増加している印象がある。このような症例に対する ACEI/AIIA の投与に関しては、臨床医はいきおい

慎重にならざるを得ず、使用の適否に苦慮することが多い。しかしながら、急激な腎機能低下を示す例は、報告例を見る限りは、両側腎動脈狭窄例など腎循環が高度に RAS に依存しているような例である<sup>5-7)</sup>。糸球体高血圧などの腎血行動態変化を介する基本的な腎障害進展因子は、理論的には腎機能の軽度障害状態から高度機能低下状態に陥るまで、持続的に関与し続けると考えられる<sup>8,9)</sup>。したがって、腎不全進行を抑制することを目指すのならば、進行腎不全例に対しても、ACEI/AIIA の使用を強いて避ける積極的理由はないと考えられる。事実、現在までに報告されている大規模研究では、腎機能障害が明らかな群で RAS 抑制薬の腎保護効果が明瞭であるのに対して、腎機能が保たれている群においてはその効果は不明瞭である<sup>10-12)</sup>。

以上の観点より、われわれは、RAS 抑制薬投与が行われていない腎機能低下患者を対象に、AIIA の投与による腎機能、血清カリウム (K) 値、血圧への影響が、血清 Cr 値が 3.0 mg/dl 以上例と未満例とで違いがあるかを検討し、高度腎機能低下例に対する AIIA 投与の問題点を検討した。

対象と方法

1998 年 1 月から 1999 年 12 月までの期間、高度の腎機

Table 1 Patients demographics at the first visit to Jikei Hospital

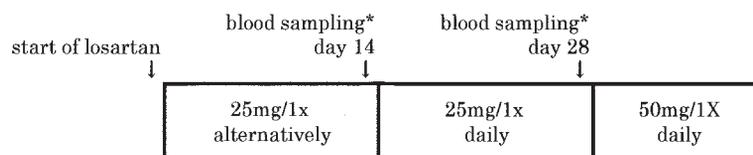
No.	group	gender	age (year old)	underlying disease	creatinine (mg/dl)	potassium (mEq/l)	blood pressure (mmHg)		antihypertensive agents
							systolic	diastolic	
1	A	male	63	DM	1.3	4.4	158	70	amlodipine : 10 mg
2	A	male	63	DM	1.4	4.1	148	78	amlodipine : 10 mg
3	A	male	63	CGN	1.8	4.2	142	78	amlodipine : 10 mg
4	A	male	71	renal stone	1.8	4.5	140	80	nicardipine : 40 mg
5	A	female	54	CGN	2.0	4.5	146	90	nicardipine : 80 mg
6	A	male	53	CGN	2.2	4.9	130	90	amlodipine : 5 mg, atenolol : 50 mg
7	A	male	74	NS	2.2	4.7	160	100	amlodipine : 5 mg
8	A	male	75	NS	2.2	3.8	158	80	amlodipine : 5 mg
9	A	male	64	CGN	2.5	5.7	160	100	nicardipine : 80 mg, arotinolol : 20 mg
10	A	male	59	CGN	2.8	4.5	144	88	nicardipine : 40 mg
11	A	male	66	DM	2.9	5.3	150	90	nitrendipine : 5 mg
12	B	male	66	DM	3.0	4.1	150	62	benidipine : 8 mg, metoprolol : 20 mg
13	B	male	48	IgAN	3.8	5.1	160	100	barnidipine : 15 mg, arotinolol : 20 mg
14	B	male	66	DM	4.3	5.5	158	90	none
15	B	male	70	DM	4.7	5.5	126	60	none
16	B	male	54	FGS	4.9	4.8	140	80	diltiazem : 60 mg

DM : diabetic nephropathy, CGN : chronic glomerulonephritis (biopsy unproven), NS : nephrosclerosis, IgAN : IgA nephropathy (biopsy proven), FGS : focal/segmental glomerulosclerosis (biopsy proven)

Table 2. Patient profiles in each group

group	group A	group B	p value
	SCr < 3.0 mg/dl	SCr ≥ 3.0 mg/dl	
n	11	5	
male/female	10/1	5/0	
age (years old)	64 ± 7	61 ± 9	NS
serum creatinine (mg/dl)	2.1 ± 0.5	4.1 ± 0.8	p < 0.01
serum potassium (mEq/l)	4.6 ± 0.5	5.0 ± 0.6	NS
urinary protein excretion (g/day)	1.16 ± 0.67	2.36 ± 1.68	NS
systolic blood pressure (mmHg)	141 ± 14	135 ± 20	NS
diastolic blood pressure (mmHg)	81 ± 12	76 ± 18	NS

(mean ± SD)



\* measurements of serum creatinine and potassium

Fig. 1. Method of losartan administration

能障害の精査治療を目的に他院から東京慈恵会医科大学附属病院腎臓高血圧内科外来へ紹介された患者の一部、16名を対象とした (Table 1)。これらの患者は、ある特定の外来曜日に初診患者として受診した16名で、何らかの降圧薬の処方を受けていたが、ACEI または AIIA の処方を受けていないことが紹介状にて確認されていた。全例、病歴および画像診断により慢性腎不全状態であることが確認された。

これらの患者を、血清 Cr 値が 3.0 mg/dl 未満 11 例 (A 群) と 3.0 mg/dl 以上 5 例 (B 群) の 2 群に分類した。両群の患者背景には血清 Cr 値以外に特に有意な違いはなかった (Table 2)。各患者に、AIIA による腎機能への利点ならびに副作用の危険性を説明、十分な納得のうえで段階的な AIIA (ロサルタン) 投与を行った。その投与方法を Fig. 1 に示す。まず、初期 2 週間はロサルタン 25 mg を隔日投与し、この間、外来にて、血圧 (座位上肢)、血液検査：血清 Cr 値 (mg/dl)、血清 K 値 (mEq/l) を行い、過度な降圧や血清 Cr、血清 K 値に著変がないことを確認した。次に、引き続き 2 週間は 25 mg を連日投与、その後の 2 月目以降は 50 mg を連日投与した。これ以降は、毎月外来にて血圧 (座位上肢)、血清 Cr 値、血清 K 値、24 時間蓄尿検査による尿中蛋白排泄量 (UP : g/day) の測定を行った。

検討期間中は、原則的に降圧薬の投与量は変更しなかった。血圧コントロール不良時には、減塩指導を強化するとともにカルシウム拮抗薬を一時的に増量し、血清 K 値が

5.5 mEq/l を超える場合には食事による K 摂取量の制限を指導した。

#### 解析

ARB 投与開始前 (0 月)、投与後 1, 3, 6, 9, 12 カ月目の時点での血清 Cr、血清 K、UP、外来受診時血圧を解析した。血清 K、血圧、UP は、0 月目のデータを基準として変化率を求めた。1/SCr は、各患者での時間軸に対する回帰直線より勾配を求めた。

各指標の群内の変動は paired t-test、群間の比較は算出した変化率を Mann-Whitney U test にて行った。群間の勾配の違いは unpaired t-test にて検討した。統計 p < 0.05 を有意差とし、データは特に断り書きがない限り mean ± SD にて表示した。

## 結 果

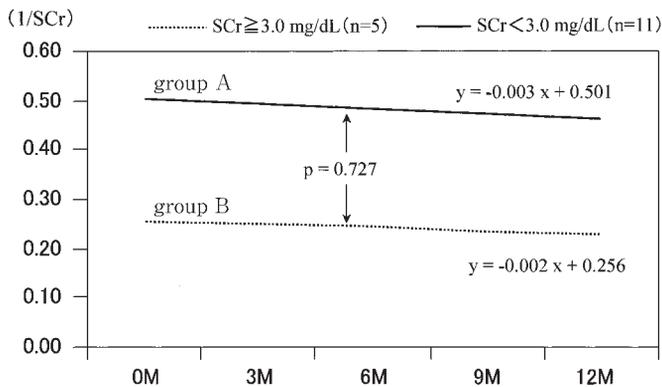
ロサルタン投与開始後の初期 1 カ月間に、過度な降圧や血清 Cr、血清 K 値に著変を示した例は認めなかった。

血清 Cr 値が 3.0 mg/dl 未満 11 例 (A 群) と 3.0 mg/dl 以上 5 例 (B 群) の、各種パラメーターの経時的変化を Table 3 に、その変化率を Fig. 2~5 に示す。1/SCr 勾配は、A 群、B 群ともに負の値を示していたが、その勾配には有意差は認められず、両回帰直線はほぼ平行であった (Fig. 2)。1 日尿蛋白排泄量は、両群とも有意な変化は認めず (Table 3)、また両群間に違いも認めなかった (Fig. 3)。血清 K 濃

**Table 3. Changes of parameters during the study-period in the two groups**

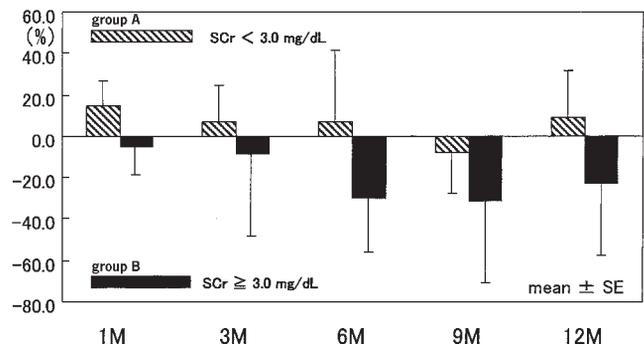
	Months after losartan administration					
	0	1	3	6	9	12
Serum creatinine(mg/dl)						
group A	2.1±0.5	2.1±0.5	2.3±0.6	2.2±0.6	2.3±0.6	2.3±0.7
group B	4.1±0.8	4.2±1.0	4.1±1.0	4.2±0.9	4.5±0.5	4.7±1.3
Urinary protein excretion(g/day)						
group A	1.16±0.68	1.19±0.54	1.34±1.52	1.23±1.05	1.06±0.97	1.22±1.22
group B	2.36±1.68	2.16±1.55	1.50±0.90	1.13±0.53	0.88±0.74	1.35±1.06
Serum potassium(mEq/l)						
group A	4.6±0.5	4.6±0.5	4.8±0.7	4.8±0.5	4.8±0.3	4.4±0.8
group B	5.0±0.6	4.9±0.5	4.9±0.5	5.1±0.4	5.5±0.5	4.9±0.7
Systolic blood pressure(mmHg)						
group A	149±10	134±16**	134±20*	126±20**	137±19	131±16***
group B	147±14	129±25	138±23	119±20*	118±14**	126±17**
Diastolic blood pressure(mmHg)						
group A	87±10	76±10*	78±10*	73±12*	77±9	75±8**
group B	78±17	76±23	78±20	67±9	67±12*	71±17

group A : patients with serum creatinine less than 3.0 mg/dl at the basal point (mean ± SD)  
 group B : patients with serum creatinine ≥ 3.0 mg/dl at the basal point  
 \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001 vs month 0



**Fig. 2. The regression line of 1/serum creatinine**  
 group A : serum creatinine level less than 3.0 mg/dl at the basal point, group B : serum creatinine level ≥ 3.0 mg/dl at the basal point  
 No significant difference in the slope of 1/serum creatinine was found between the two groups(p=0.727).

度変化率は、両群間に有意差はなく (Fig. 4), 第9カ月目にて group B で高値を示したが有意ではなかった (Table 3)。観察期間中、血清 K が 5.5 mEq/l を超える値を示した例は、A 群；症例 8 が 1 回 (6 カ月目 5.5 mEq/l), 症例 9 が 1 回 (6 カ月目 5.6 mEq/l), B 群；症例 13 が 2 回 (9 カ月目 5.6 mEq/l, 12 カ月目 6.2 mEq/l), 症例 14 が 2 回 (6 カ月目 5.8 mEq/l, 9 カ月目 6.3 mEq/l) であったが、その



**Fig. 3. Changes (%) in urinary protein excretion**  
 group A : serum creatinine level less than 3.0 mg/dl at the basal point, group B : serum creatinine level ≥ 3.0 mg/dl at the basal point  
 No significant difference was found between the two groups.

後の経過ではいずれも K 制限の食事変更のみで、翌週には 5.5 mEq/l 以下に低下させることができた。血圧は両群とも有意な低下を示したが (Table 3), 両群間に違いは認めなかった (Fig. 5a, b)。

### 考 察

16 例の高度腎機能障害例を対象にロサルタンを投与し、その腎機能、血清 K 値、血圧に与える影響を血清 Cr 値が

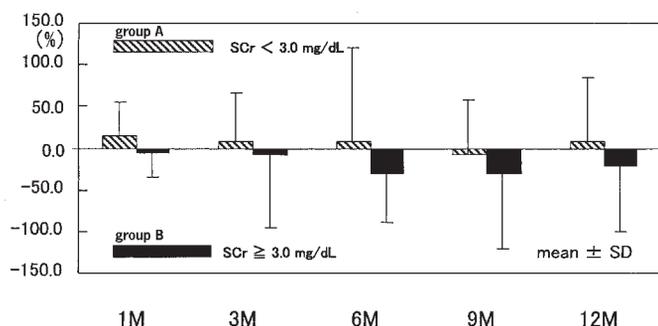


Fig. 4. Changes(%) in serum potassium level

group A : serum creatinine level less than 3.0 mg/dl at the basal point, group B : serum creatinine level  $\geq$  3.0 mg/dl at the basal point

No significant difference was found between the two groups.

3.0 mg/dl 以上と未満の群で検討した。本検討での主な観察結果は以下の通りである。

1) 両群とも血清 Cr 値は上昇を示したが、その上昇の程度には違いは認められなかった。

2) 尿蛋白には有意の変動はなく、また群間にも違いは認めなかった。

3) 血清 K 値には有意の変動はなく、また群間にも違いは認めなかった。

4) 全身血圧は有意に低下したが、その程度は両群間に違いは認められなかった。

### 1. 腎機能への影響

腎不全例で ACEI/AIIA の投与を慎重にすべきとされている理由には、急激に腎機能の低下を示す例が報告されていること、ならびに高度の血清 K 値の上昇を呈する場合があること<sup>13)</sup>によると思われる。いずれの状態も、すでに高度の腎不全状態にある例にとってはきわめて重大であり、このため臨床家はいきおい慎重にならざるを得ない。われわれは、今回の検討では、ロサルタンの投与を開始するにあたり、方法に示したような段階的に増量する投与方法を採った。投与開始後から初期1カ月間、血清 Cr 値および血清 K 値に著変がないこと、過剰な血圧低下が認められないことを指標に、ロサルタンの増量を行った。結果、少なくとも今回の検討では、初期投与期間中においては、急激な腎機能の増悪や血清 K 値の上昇をきたした例は認められず、特に血清 Cr 値のレベルによって違いがあるという証拠は認められなかった。

RAS 抑制により腎機能低下をきたしたとする報告は、文献的に片腎や腎動脈狭窄例など、腎動脈レベルでの狭窄機転が存在するような症例が多くを占めており<sup>5-7)</sup>、ACEI/AIIA の投与初期から急激な血圧の低下を伴って腎機

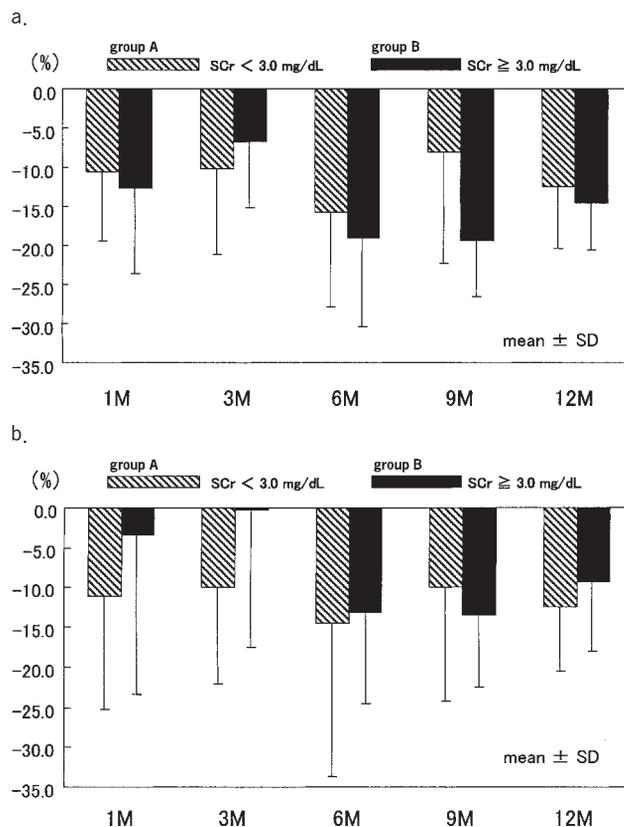


Fig. 5. Changes(%) in systolic (a) and diastolic blood pressure (b)

group A : serum creatinine level less than 3.0 mg/dl at the basal point, group B : serum creatinine level  $\geq$  3.0 mg/dl at the basal point

No significant difference was found between the two groups.

能が増悪する場合が多い。われわれは、このようリスクを回避するための臨床的なアプローチ手段として、ロサルタンの投与を低用量から開始するという方法を用いた。段階的にロサルタンを増量し、その間の血清 Cr 値や血清 K 値を注意深く観察した。短期間に用量依存性の腎機能低下が認められるかにより、ハイリスク患者を除外しようとしたものである。しかしながら、今後、AIIA を多数例に対してより安全に投与していくためには、RAS の亢進や腎動脈狭窄を、より簡便にかつ高い感度でスクリーニングできる検査法の開発、確立が必要である。これには、血漿レニン活性やアルドステロン濃度の測定、腎ドップラーエコーによる腎血流状態や腎動脈血管抵抗の測定が有用かもしれない。これらの臨床的有用性を今後検討していく必要があろう。

今回の検討では、経時的にみて血清 Cr 値の上昇が認められたが、血清 Cr 値 3.0 mg/dl 以上と未満群との上昇程度には違いはなかった。また、抗尿蛋白作用に関しては特

に有意の低下は認められず、また、血清 Cr 値 3.0 mg/dl 以上と未満群とではその程度に違いはなかった。しかしながら、1日尿蛋白排泄量の変化は、個々の症例で反応性は違っており、各群全体では尿蛋白排泄量に違いは認めなかったものの、症例によっては明らかな減少を認めるものも存在していた。これは、今回対象とした患者群の基礎疾患が一樣ではない点、症例ごとの塩分摂取量が違っていた可能性などが関与していたと考えられる。今後、この点を踏まえて、高度腎機能低下例における AIIA の腎保護作用を検討する必要がある。

今回の検討では、ロサルタン投与前の経過が不明である例がほとんどであり、また、少数例での検討であるために AIIA の腎保護作用を論じることはできなかった。果たして、高度腎機能低下例においても腎機能保持作用があるのかに関しては不明である。しかしながら、最近、末期腎不全、維持透析例での残腎機能は、ACEI 投与により保持されると報告されており<sup>14,15)</sup>、この点、検討を重ねる意義があろう。

## 2. 血清 K 値への影響

ACEI の投与により血清 K 濃度が上昇する危険性は、アルドステロン抑制の薬理機序から考えて予想される事象である。事実、文献的にも慢性腎不全例に対する高 K 血症発症例が報告されている。しかしながら、AIIA 投与の場合、ACEI に比較して、血清 K 値上昇作用は小さいとの報告があり、この機序に一部アルドステロン抑制作用が AIIA の場合低い点が想定されている<sup>9)</sup>。われわれの検討でも血清 K 値に変動を認めなかった事実は、ロサルタンの腎不全例に対する利点を示唆するものかもしれない。しかしながら、個々の症例での経過を観察すると、両群それぞれに 5.5 mEq/l を超えるエピソードを呈した例がそれぞれ 2 例確認された。さらに、B 群の 2 例ではそれぞれ 2 回のエピソードがあり、症例によっては、高 K 血症を呈しやすい可能性は否定できない。このような例では、K 摂取制限を十分に指導する必要がある、血清 Cr 値が高値を示す症例での AIIA 使用の際に最も注意すべき点であると考えられた。この背景因子には、血清 Cr 値の高値や、レニンアンジオテンシン系の賦活化の状態、糖尿病性腎症の有無などの関与が指摘されている。今回のわれわれの検討は少数例の結果であり、レニン活性、アルドステロン濃度のデータはないため十分な議論をすることはできないが、今後、この点に関しては、症例を増やして検討していく予定である。

## 3. 全身血圧への影響

検討例においては、血清 Cr 基礎値に関わりなく有意な降圧効果が認められた。われわれが対象とした患者よりも、腎機能が保持されている症例での検討では、ACEI/AIIA にて良好な降圧効果を示す事実が確認されているが<sup>16,17)</sup>、本研究のように、きわめて高度に腎機能が低下している例においても、ロサルタンは良好な降圧効果を示した。14 例ですでに降圧薬が処方されていたが、そのコントロールは十分ではなかった。したがって、ロサルタンの投与にてきわめて良好な血圧コントロールが得られた事実は重要である。腎機能の高度な低下に伴い目標血圧を達成することがきわめて困難となってくることは、実地レベルではしばしば経験する事実である。この点を踏まえ、AIIA の選択およびその降圧効果をさらに検討していく必要がある。

## 結 語

結論として、本検討結果からは、ロサルタンの投与による腎機能と血清 K 値への影響は、血清 Cr 値が 3.0 mg/dl を超える高度腎機能低下例においても特に明らかな違いは認められないことが示され、少なくとも、本検討で行った段階的なロサルタン増量投与法にては、安全性の面からロサルタンの使用を控えるべき証拠は示されなかった。このことは、腎機能の状態に関わりなく、AIIA の投与が腎機能障害例に対して選択肢となる根拠を示すものと考えられる。ただし、今回の検討は少数例であり、今後、更なる検討が必要である。

## 謝 辞

萬有製薬株式会社、加地孝仁氏、榎本和也氏に統計解析のうえでご指導、ご助言を頂きましたことに深謝いたします。

## 文 献

1. Taguma Y, Kitamoto Y, Futaki G. Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. *N Engl J Med* 1985; 313(26): 1617-20.
2. The GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-63.
3. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 354: 359-

- 64.
4. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2000 年版, 平成 11 年度厚生科学研究補助金技術評価研究事業.
5. Johansen TL. Reversible renal impairment induced by treatment with the angiotensin II receptor antagonist candesartan in a patient with bilateral renal artery stenosis. *Nephrology* 2001 ; 2 : 1.
6. Maillard JO, Descombes E, Fellay G. Repeated transient anuria following losartan administration in a patient with a solitary kidney. *Renal Failure* 2001 ; 23(1) : 143-7.
7. Lamb RV, Walton T. Acute renal failure after administration of losartan. *West Virginia Med J* 1996 ; 92(5) : 241.
8. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest* 1986 ; 77 : 1993-2000.
9. Lafayette RA, Mayer G, Park SK, Meyer TW. Angiotensin II receptor blockade limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 1992 ; 90 : 766-71.
10. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins R, Rohde R, Raz I for the collaborative study group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 851-60.
11. Brenner B, Cooper M, De Zeeuw D, Keane W, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn S, Zhang Z, Shaninfar S for the renal study investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 861-9.
12. Parving HH, Lehnert H, Brochen-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P for the irbersartan in patients with type 2 diabetes and microalbumiuria study group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 ; 354 : 870-8.
13. Bakris GL, Siomos M, Richardson D. ACE inhibition or angiotensin receptor blockade : impact on potassium in renal failure. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 2084-92.
14. Maschio G, Alberti D, Janin G. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 939-45.
15. Ruggenti P, Perna A, Benini R. In chronic nephropathies prolonged ACE inhibition can induce remission : dynamics of time-dependent changes in GFR. *JASN* 1999 ; 10 : 997-1006.
16. 吉永 馨, 他 : 腎障害を伴う高血圧症に対する MK-954 (losartan potassium) の臨床的有用性の検討. *臨床医薬* 1994 ; 10(Suppl 6) : 103-22.
17. Coratelli P, Buongiorno E, Giannattasio M. Antihypertensive efficacy of enalapril maleate on impaired renal function. *Kidney Int* 1988 ; 25 : S204-6.