

ACE 阻害薬投与中にアンギオテンシン II 受容体拮抗薬の併用が著効した IgA 腎症例

堀野 太郎 伊藤 裕之 谷本 憲保 吉田 俊則
笹岡 敦 千々和 龍美 細川 貴規 橋本 浩三

Successful treatment of combination therapy using an angiotensin-converting enzyme inhibitor and an angiotensin II receptor blocker in a patient with IgA nephropathy

Taro HORINO, Hiroyuki ITO, Noriyasu TANIMOTO, Toshinori YOSHIDA, Atsushi SASAOKA, Tatsumi CHIJIWA, Takanori HOSOKAWA, and Kozo HASHIMOTO

Second Department of Internal Medicine, Kochi Medical School, Kochi, Japan

A 24-year-old Japanese woman with IgA nephropathy was admitted to our hospital due to the development of proteinuria and pretibial edema while on glucocorticoids and an angiotensin-converting-enzyme(ACE) inhibitor. She had been on both medications for more than 2 years. Urinary protein excretion was 2.53 g/day and renal function laboratory data were within the normal range. Plasma aldosterone concentration was high at 248 pg/ml, with normal plasma renin activity. The renal biopsy specimens showed prominent glomerular hypertrophy. Four weeks after the addition of valsartan, an angiotensin II receptor blocker(ARB), urinary protein excretion was remarkably reduced to 0.6 g/day without adversely affecting blood pressure. During the treatment period, proteinuria was maintained at less than 0.6 g/day and renal function remained normal. We propose that glomerular hypertension caused by insufficient suppression of the renin-angiotensin system was an essential factor underlying the increased urinary protein excretion in this patient. Combination therapy of an ARB and an ACE inhibitor appears to have a beneficial effect in patients with IgA nephropathy patients with persistent glomerular hypertension.

Jpn J Nephrol 2003 ; 45 : 104-108.

Key words : proteinuria, glomerular hypertension, antihypertensive agent, renin-angiotensin system

はじめに

IgA 腎症はわが国で最も多い慢性糸球体腎炎であり、20年の経過で30~35%の患者が末期腎不全に至ると報告されている¹⁾。1g/日以上持続性蛋白尿は腎機能低下をきたす因子であり、長期的な腎保護のためには尿蛋白を減少させることが重要となる²⁾。アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬がIgA腎症患者の蛋白尿を20~60%減少させることはすでに言われており^{3~5)}、アンギオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)にも同程度の抗蛋白尿作用が報告さ

れている。また、ARBとACE阻害剤を併用した場合には相加的な効果がみられるとの報告もある^{3,6,7)}が、その機序については明らかでない部分も多い。今回、われわれはACE阻害薬投与下にARBであるバルサルタンの併用が著効したIgA腎症例を経験したので、その臨床的意義について考察した。

症 例

患 者：24歳，女性

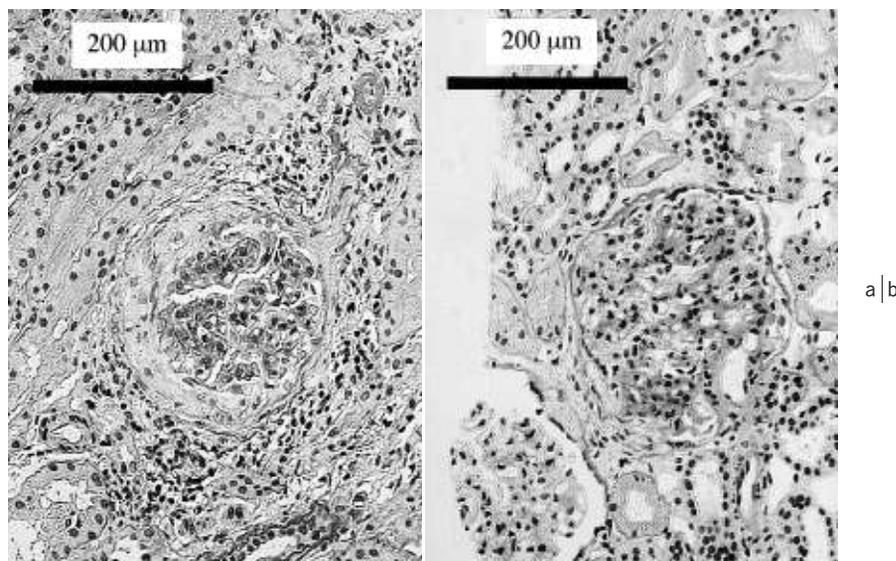


Fig. 1. Light microscopic features of the renal biopsy specimens obtained in 1994 (PAS stain, $\times 200$)

a : The glomerulus showing mesangial proliferation with fibro-cellular crescent

b : Glomerulus within the normal size

Bars represent 200 μm .

主 訴：蛋白尿，下腿浮腫

既往歴：特記事項なし

家族歴：父方祖父に脳血管障害，祖母に高血圧，母方祖父に慢性心不全

現病歴：1991年(14歳)，学校検診にて顕微鏡的血尿と蛋白尿を指摘された。1992年に近医でIgA腎症と診断され，1994年当科へ紹介入院。尿蛋白0.57g/日，クレアチニンクリアランス(Ccr)85.8ml/分であり，腎生検組織で観察糸球体35個中2個は全節性硬化を呈し，5個に線維細胞性半月体を認めた(Fig. 1a)。また，他の糸球体に明らかな腫大傾向はなかった(Fig. 1b)。蛍光抗体法ではIgAとC3がメサンギウム領域に陽性でありIgA腎症と診断した。電顕像ではメサンギウム領域に電子密度の高い沈着物が見られ，毛細血管係蹄壁は300~500 μm と肥厚していた。ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン1gの経静脈投与を3日間)の後にプレドニゾンの経口投与を40mg/日より開始したところ，尿蛋白は0.16g/日へと改善した(Fig. 2)。以後，ステロイドを漸減し1995年9月には中止，塩酸ジラゼブ300mg/日とイコサペント酸エチル1,800mg/日投与にて近医で経過を観察していた。

1998年に入り下腿浮腫，尿蛋白の増加(1.9~2.2g/日)を認めたため，再度ステロイドパルス療法を行い，プレドニゾン40mg/日と塩酸テモカプリル(エースコール[®])1mg/日を投与したところ尿蛋白は0.68g/日に減少，浮腫

も軽減した。以後2年あまりの間，プレドニゾンを10mg/日まで減量し経過をみたが，尿蛋白が2.53g/日に増加したため2001年3月に再入院となった。

入院時現症：身長157cm，体重57.8kg，血圧126/66mmHg，脈拍88/分，整。扁桃腫大なし。胸・腹部に異常所見なし。下腿に浮腫を認めた。

検査所見：随時尿蛋白200mg/dl，沈渣にて赤血球数5~9/HPFの顕微鏡的血尿を認めた。腹部超音波下に右腎は9.7 \times 4.1cm，左腎は10.3 \times 5.8cmと正常大であった。末梢血液像，血液生化学・免疫学的検査では特に異常は認めず，血清クレアチニンは0.6mg/dl，尿素窒素15mg/dl，尿酸2.9mg/dlで，Ccrは112.7ml/分であった。尿細管障害の指標とされる尿中N-acetyl- β -D-glucosaminidase(NAG)排泄量は9.6U/g creatinine(基準値1.4~6.0)と高値を示した。レニン・アンジオテンシン系(RAS)については(降圧薬内服2~4時間後に20分間安静で採血し，以後も同様)，血漿レニン活性(PRA)は2.6ng/ml/hrとACE阻害薬投与中であるにもかかわらず上昇しておらず，血漿アルドステロン濃度(PAC)は248pg/mlと高値であった。

腎生検光顕所見(Fig. 3)：観察糸球体14個のうち10個が全節性硬化に陥っており，他の糸球体でもメサンギウム細胞の増加と基質の増生を認めた。半月体形成は認めなかったが，3個の糸球体は明らかに腫大し(Fig. 3a)，正常

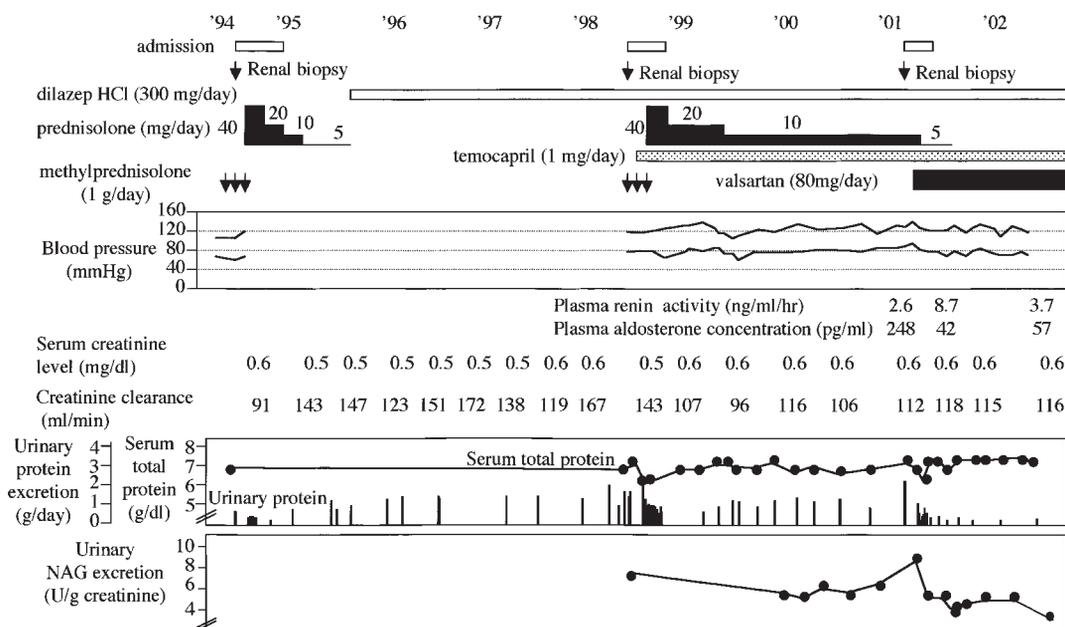


Fig. 2. Clinical course of the patient

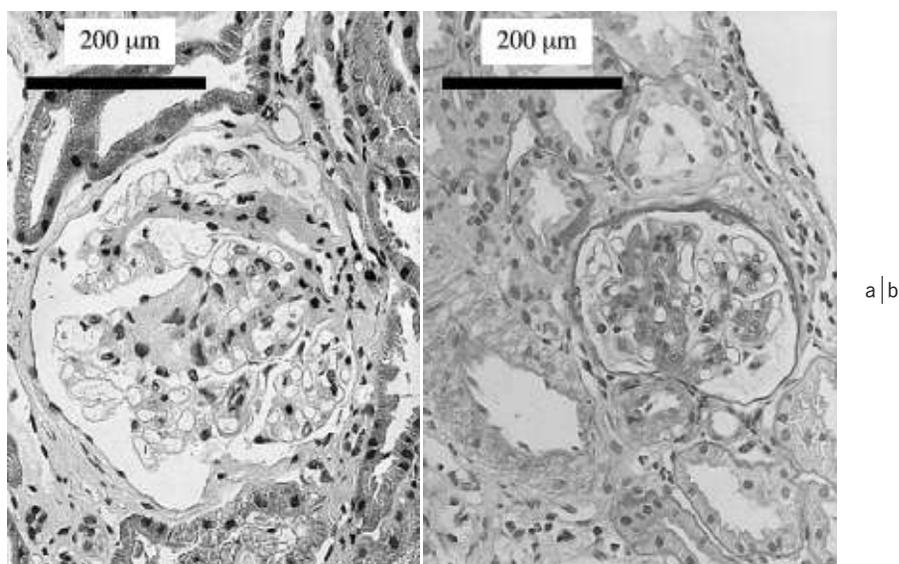


Fig. 3. Light microscopic features of renal biopsy specimens obtained in 2001 (PAS stain, ×200)

- a : Glomerulus showing remarkable hypertrophy with mesangial expansion
 b : Glomerulus demonstrating proliferation of mesangial cells without glomerular hypertrophy

Bars represent 200 μm.

大と考えられたものは1個のみであった(Fig. 3b)。尿細管の萎縮や間質の細胞浸潤、線維化を皮質領域の約30%に認めた。

入院後経過：ステロイド投与をさらに漸減しながらバルサルタン(ディオバン®)80 mg/日を追加した。バルサル

タン開始後2週目より蛋白尿は0.57~0.62 g/日まで減少し、浮腫も消失したため4月に退院。退院時のPRAは8.7 ng/ml/hr、PACは42 pg/mlであった。その後も外来にて治療を継続しているが、尿蛋白、腎機能とも良好に経過しており、尿中NAGも基準値内に維持されている。血

圧は120~130/75~80 mmHgと正常高値で推移し、バルサルタン投与によっては特に変化しなかった。バルサルタン開始後約1年の時点で、PRAは3.3 ng/ml/hr、PACは57 pg/mlであった。

考 察

進行性腎疾患の予後には尿蛋白が重要であり^{8~10}、本症例にも認められた1.0 g/日以上¹¹の蛋白尿はIgA腎症の独立した予後不良因子と考えられている²。糖尿病性腎症¹¹や非糖尿病性腎疾患¹²に対して、ACE阻害薬が蛋白尿改善を介した腎保護作用を示すことはすでに報告されており、同様にRASを阻害するARBにも抗蛋白尿効果が認められている^{3,13,14}。一方、高血圧もIgA腎症の進行因子であり¹⁵、降圧薬としてもACE阻害薬、ARB投与は治療上有用とされている。本症例では高血圧やARB投与による降圧は認められず、全身血圧の低下とは無関係にARBが腎保護に働いたものと考えられた。腎機能が正常であったため、外来および入院を通して食事中的蛋白制限は行っておらず、蛋白摂取量の変化が尿蛋白軽減に働いた可能性は考えにくい。尿蛋白の減少し始めた時期と入院による安静期間は一致しているが、蛋白尿抑制は退院後も持続しており、これはやはりARBによる効果と判断される。

本症例では1994年の腎生検時に半月体形成を認めたため、2回のステロイドパルス療法に引き続きステロイドの長期投与を行ったが、いずれも減量後に蛋白尿の増悪を認め、治療抵抗性の経過であった。加えて2001年の腎生検像より、これ以上のステロイド投与は糸球体硬化を促進させる可能性も考えられたため、ステロイドよりの離脱を図りながらARBの投与を開始した。

ACE阻害剤は、アンギオテンシンIからアンギオテンシンIIへの変換を阻害することによって薬理作用を発揮するが、アンギオテンシンIIの有する腎輸出細胞収縮作用を抑制し、糸球体高血圧を解除することが腎保護に重要と考えられている¹⁶。ただし、アンギオテンシンIはキマーゼによってもアンギオテンシンIIに変換されるため、ACE阻害剤の持つRAS抑制作用は不完全であるとの意見もある¹⁷。さらに、ACE阻害薬については抗蛋白尿効果が経時的に減弱すること(エスケープ現象)が報告されている。Shiigaiらは、血圧、食事制限を厳密にコントロールした非糖尿病性腎疾患患者59例中33例でACE阻害薬が抗蛋白尿作用を示したが、そのうち14例にエスケープ現象が認められたことを報告している¹⁸。エスケープ現象

ではPACが高値となるとされ¹⁹、ACE阻害薬を使用した場合、12~24カ月で多いことが報告されている²⁰。本症例でも蛋白尿が増悪した際のPACが高値となっていたことより、エスケープ現象が生じていたものと考えられる。この際にとるべき一つの方法として塩酸テモカプリルの増量が考えられる。しかし、ACE阻害薬を倍量にした場合とACE阻害薬は同量のままARBを併用した場合は、後者で抗蛋白尿作用に優れ⁷、また、RASの抑制にも効果的^{19~21}とする報告があり、本例においてはARBの追加投与を選択した。その結果、著明な蛋白尿の改善を認めたことは、ACE阻害薬とは異なる腎保護作用をARBが有することを示している。

ACE阻害薬投与下であった2001年の腎生検において、1994年にみられた炎症性的変化よりも糸球体の腫大が優位であったことは、糸球体高血圧が存在することを示唆する所見であり、これを解除したことがARB併用によって蛋白尿軽減効果の得られた最大の理由と考えられる。ARBの抗蛋白尿作用については、ACE阻害薬と同様にRAS抑制を介する機序が考えられているが、アンギオテンシンII受容体を直接遮断することが特徴である。すなわち、両薬剤はRASの異なる段階に作用するため、併用により相加的な腎保護作用を示す可能性があると考えられている^{3,6,7,14}。これら過去の報告例はいずれも両薬剤併用の短期効果を検討したものであり、本例のごとく、1年以上の経過を観察し得たIgA腎症例は稀である。また、これらの報告からは、ステロイドが長期的な効果を示さなかった症例に対しRASの阻害薬が有効か否かの判断は不可能である。本例は5年以上のステロイド投与によっても蛋白尿がコントロールし得なかったIgA腎症であり、今後同様の症例に対して、治療方針を決定するうえで示唆に富むものとする。

ARB開始後1年半を経た現在でも蛋白尿は0.28 g/日と良好に経過しており、また、PRAの上昇は消失しているもののPACは抑制された状態が維持され、同薬の追加投与は有効と考えられた。アルドステロンは腎疾患の進行因子として重要であり、血行動態の変化を介する影響だけでなく、細胞に直接作用することにより腎障害を引き起こすと考えられている²²。ゆえにARBの効果判定としてだけでなく、RAS関連の検査には慎重な注意を払う必要がある。

本症例では、蛋白尿の増悪時に尿中NAGの増加を伴っており、バルサルタン投与後に両者の改善を認めた。高血圧ラットを用いた報告ではARBのカンデサルタン投与が

尿中 NAG 排泄量を減少させ、同時に腎組織障害を軽減させたことが報告されている²³⁾。このことは、尿蛋白の再吸収によって引き起こされた尿細管間質炎が糸球体高血圧をさらに悪化させ、蛋白尿を増加させるとの仮説²⁴⁾を支持するものである。すなわち、本例において ARB は輸出細動脈の拡張のみならず、尿細管間質炎の沈静化を介しても糸球体過剰濾過の改善を生じ、腎保護作用を発揮した可能性がある。

文 献

1. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: Role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 227-37.
2. 小久保 透, 比企能之, 館野純正, 小林 豊. 進行性 IgA 腎症の予後決定要因—長期観察例での検討—. *日腎会誌* 1994; 36: 823-31.
3. Russo D, Pisani A, Balletta MM, De Nicola L, Savino FA, Andreucci M, Minutolo R. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 851-6.
4. Maschio G, Cagnoli L, Claroni F, Fusaroli M, Ruggiu C, Sanna G, Sasdelli M, Zuccalà A, Zucchelli P. ACE inhibition reduces proteinuria in normotensive patients with IgA nephropathy: A multicentre, randomized, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 265-9.
5. Perico N, Remuzzi A, Sangalli F, Azzollini N, Mister M, Ruggenti P, Remuzzi G. The antiproteinuric effect of angiotensin antagonism in human IgA nephropathy is potentiated by indomethacin. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2308-17.
6. Bhattacharjee R, Filler G. Additive antiproteinuric effect of ACE inhibitor and losartan in IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 302-4.
7. Russo D, Minutolo R, Pisani A, Esposito R, Signoriello G, Andreucci M, Balletta MM. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 18-25.
8. Remuzzi G, Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 1990; 38: 384-94.
9. Rossing P. Promotion, prediction, and prevention of progression of nephropathy in type I diabetes mellitus. *Diabet Med* 1998; 15: 900-19.
10. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifter JL. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-62.
11. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.
12. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JFE, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 334: 939-45.
13. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Is the anti-proteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system? *Kidney Int* 1994; 45: 861-7.
14. 伊藤裕之, 笹岡 敦, 千々和龍美, 松原由佳, 久川奈緒子, 王 紅綱, 西谷皓次, 橋本浩三. 正常血圧を示す非糖尿病性糸球体疾患患者に対するアンギオテンシンII受容体拮抗薬ロサルタンの腎保護作用. *医学と薬学* 2001; 46: 541-8.
15. Alamartine E, Sabatier JC, Guerin C, Berliet JM, Berthouix F. Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: An extensive study with univariate and multiple variate analyses. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 12-9.
16. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000; 355: 637-45.
17. Urata H, Boehm KD, Philip A, Kinoshita A, Gabrovsek J, Bumpus FM, Husain A. Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II-forming chymase in the heart. *J Clin Invest* 1993; 91: 1269-81.
18. Shiigai T, Shichiri M. Late escape from the antiproteinuric effect of ACE inhibitors in nondiabetic renal disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 477-83.
19. Cicoira M, Zanolla L, Franceschini L, Rossi A, Golia G, Zeni P, Caruso B, Zardini P. Relation of aldosterone "escape" despite angiotensin-converting enzyme inhibitor administration to impaired exercise capacity in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002; 89: 403-7.
20. Ennezat PV, Berlowitz M, Sonnenblick EH, Le Jemtel TH. Therapeutic implications of escape from angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2: 258-62.
21. Hennig L. Clinical studies on the therapy of heart failure using ACE-inhibitors and AT1-receptor blockers--does combination treatment make sense? *Clin Nephrol* 2002; 58: S7-11.
22. Epstein M. Aldosterone as a mediator of progressive renal disease: pathogenetic and clinical implications. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 677-88.
23. Otsuka F, Yamauchi T, Kataoka H, Mimura Y, Ogura T, Makino H. Effects of chronic inhibition of ACE and AT1 receptors on glomerular injury in dahl salt-sensitive rats. *Am J Physiol* 1998; 274: R1797-806.
24. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339: 1448-56.