

慢性糸球体腎炎患者に対する Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor と Angiotensin II Receptor Blocker の併用による抗蛋白尿効果

飯村 修 草野英二 丹波嘉一郎 柳場 悟
雨宮守正 安藤康宏 本間寿美子 武藤重明
浅野 泰

Additive antiproteinuric effect of angiotensin II receptor antagonist and angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with chronic glomerulonephritis

Osamu IIMURA, Eiji KUSANO, Kaichiro TANBA, Satoru YANAGIBA, Morimasa AMEMIYA, Yasuhiro ANDO, Sumiko HONMA, Shigeaki MUTO, and Yasushi ASANO

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Jichi Medical University, Tochigi, Japan

Angiotensin II type-1 receptor blocker (ARB) and angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) have been thought to be effective for reducing proteinuria in patients with chronic glomerulonephritis. Recently, an additive effect of these two types of angiotensin blockers has been reported in patients with IgA nephropathy, but the mechanism responsible for the effect has not yet been determined. In this study, we examined additive effect of these two drugs in chronic glomerulonephritis patients. Ten patients with biopsy-proven primary glomerulonephritis (eight IgA nephropathy patients, two membranous nephropathy patients), non-nephrotic proteinuria (protein, 0.5 to 3.5 g/day) received candesartan cilexetil (2 or 4 mg) for 8 weeks. After the 8 weeks, a combination of perindopril erbumine (1 or 2 mg) and candesartan cilexetil was administered to the patients. Perindopril was stopped after the 8-week administration of the two drugs. Candesartan alone reduced proteinuria by 13%. Combination of these two drugs induced a more remarkable reduction of proteinuria (48%; $p < 0.05$ vs other periods). The decrease in mean blood pressure by the combination therapy was significantly correlated with the decrease in proteinuria. The combination of drugs also reduced the amount of urinary type-IV collagen excretion.

An additive effect of ACEI and ARB on proteinuria and urinary type-IV collagen excretion was recognized in patients with chronic glomerulonephritis.

Jpn J Nephrol 2003 ; 45 : 439-444.

Key words : candesartan cilexetil, perindopril erbumine, glomerulonephritis, urinary type-IV collagen

緒言

Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) が糖尿病性腎症を含む慢性腎炎による腎障害に対しても有効であるということが報告されてきており、現在、腎疾患患者の一部に対して ACEI が使用されるようになってきている¹⁻⁴⁾。

近年、angiotensin II type-1 receptor blocker (ARB) が使用可能となり、ACEI との作用の異同とそれによる両者の薬剤の使い分けが臨床的に重要な課題となっている。また、それら 2 つの薬剤の併用による相加効果が心疾患患者において報告されるとともに⁵⁻⁷⁾、腎疾患においても ACEI と ARB の併用による相加・相乗効果があることも報告されて

きている^{8,9)}。しかし、それらの報告は、腎機能の正常な慢性糸球体腎炎患者におけるそれら2つの薬剤の併用効果の十分なエビデンスを提供するには至っておらず、また、その相加効果の具体的なメカニズムについてはほとんど明らかとなっていない。

今回われわれは、腎機能正常でかつネフローゼ状態には至っていない非糖尿病性慢性糸球体腎炎患者に対してARBを先行して使用し、次にACEIの併用を行い、その抗蛋白尿効果を評価し、さらにそのメカニズムについても検討を行った。

対 象

当院に通院中の非糖尿病性慢性糸球体腎炎患者12名を対象としてプロトコルを開始した。患者の詳細はTableに示す。いずれの患者においても、腎生検が施行され慢性糸球体腎炎の診断がなされている。1日蛋白尿が0.5g以上3.5g以下であること、さらに抗血小板薬は服用開始からすでに8週間以上を経過していることを条件とした。対象患者内においてステロイド薬を服用している者はいなかった。服用開始時点において腎機能の低下を示していた患者は認めなかった。また、今回の経過中は抗血小板薬の量の変更を行わなかった。患者に対しては、書面に基づく説明とインフォームド・コンセントを行って同意を得られた場合のみに本プロトコルを開始した。12名中1名はcandesartan cilexetil(以下、candesartan)服用開始直後から、他1名はperindopril erbumine(以下、perindopril)併用を行った際に血圧低下に伴うと推測されるめまいが出現したため服用を中止し、今回の検討対象から除外し、計10名がプロトコルを終了した。降圧薬開始時において高血圧を認めた患者は10名中3名であった。

方 法

第1週目にcandesartan(2mgあるいは4mg)を服用開始し、8週間服用した後に9週目からperindopril(1mgあるいは2mg)を併用した。2種類の併用薬の初期量は外来担当医の判断に基づいて選択されたが、経過中に変更はしなかった。それら2薬剤による併用治療を8週間行った後、perindoprilの併用を中止しcandesartan単独使用に戻した。その後さらにcandesartan単独使用にて8週間経過を観察した。プロトコル開始時とその後各4週間おきに一般生化学検査を施行するとともに、1日蓄尿を施行して

Table. Patient profile

Number of patients	10
Renal disease	
IgA nephropathy	8
Membranous nephropathy	2
Sex (M/F)	3/7
Age (years)	36.7 ± 3.3
Number of patients with hypertension	3
Urinary protein excretion (g/day)	1.3 ± 0.3
Creatinine clearance (L/day)	163 ± 15
Number of anti-platelet drugs given	4

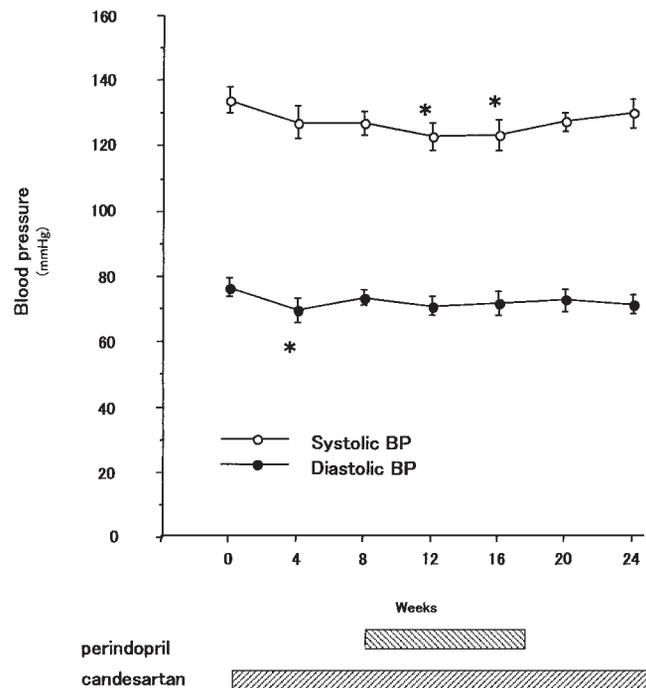


Fig. 1. Change of systemic blood pressure by ARB and ACEI (* $p < 0.05$ vs 0 week)

尿中の蛋白量、クレアチニン排泄量などを評価した。尿中タイプIVコラーゲンと血中 plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)濃度は8週おきに測定した。また、尿中タイプIVコラーゲン定量はEIA法により測定した。

統計は、2群間の比較に関してはStudent's paired t testを使用、相関に関してはSpearmanの相関係数を用いて検討し、いずれも危険率 $p < 0.05$ にて有意とした。

結 果

Perindoprilの併用を開始した第12週目と第16週目においては、開始時よりもそれぞれ8.3%、8.1%の収縮期血

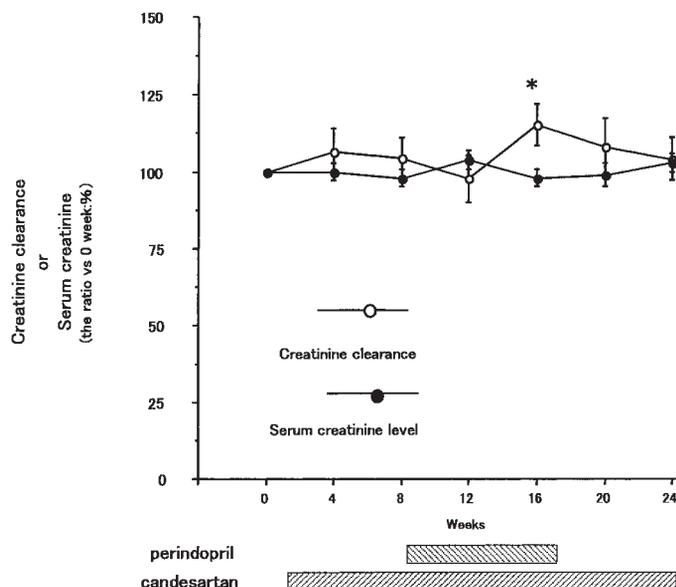


Fig. 2. Change of creatinine clearance and serum creatinine level (* $p < 0.05$ vs 0 week)

圧の低下を認めた (Fig. 1)。また candesartan 単独使用にても使用開始 4 週目においては平均 9.0% の拡張期血圧の低下を認めた。candesartan, perindopril 単独および併用で腎機能の低下傾向は認めなかった (Fig. 2)。またその他の副作用としても、高カリウム血症、咳の出現などを認めなかった。candesartan 開始 8 週目において尿蛋白は開始前と比較して平均 13% 減少した。さらに、第 9 週目からの perindopril 併用により、第 16 週目においては開始前と比較して平均 48% の著明な尿蛋白の減少を示し、上記薬剤の併用による尿蛋白の減少効果が明らかとなった (Fig. 3)。第 17 週目から perindopril を中止し再度 candesartan 単独使用に戻すと、第 20 週目および第 24 週目においては再度尿蛋白量は併用時よりも増加傾向を示した。第 16 週目と第 20 週目の candesartan と perindopril の併用使用による尿蛋白の減少率とその際の平均血圧の低下率は Fig. 4 に示すように正の相関を示した。

近年、一部の腎症における腎障害の進行により尿中にタイプ IV コラーゲンが増加してくることが知られている¹⁰⁻¹²⁾。そこで、今回の治療による尿中タイプ IV コラーゲンの変化を第 0, 8, 16 週において調べた。尿中排泄クレアチニン当たりのタイプ IV コラーゲン排泄量は、治療開始 8 週目において第 0 週と比較して減少傾向を示し、perindopril を併用した 16 週目においては開始時と比較して有意に減少した (Fig. 5a)。尿中のタイプ IV コラーゲンの排泄量は尿中蛋白量と Fig. 6 に示すように正の相関を示した

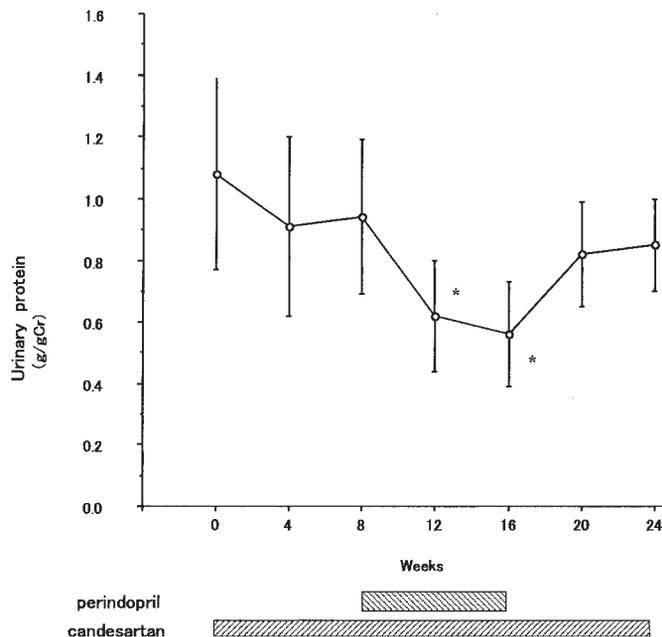


Fig. 3. Change of urinary protein excretion (* $p < 0.05$ vs 0, 8, 20, 24 weeks)

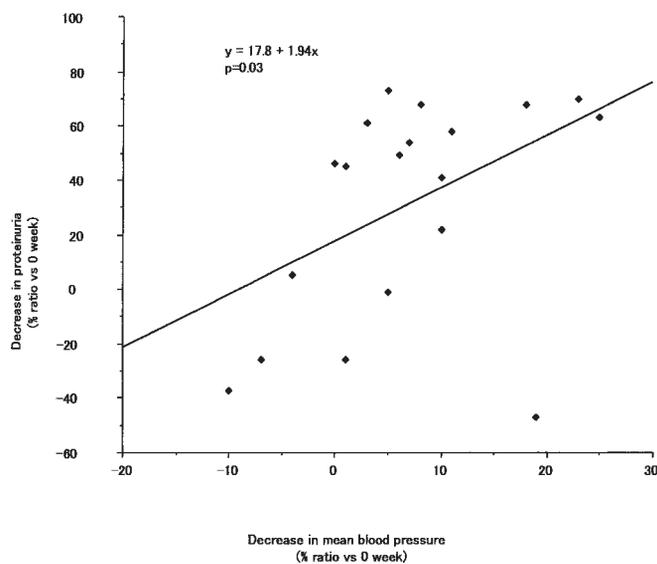


Fig. 4. Relationship between decrease in blood pressure and decrease in urinary protein excretion by the combination of ACEI and ARB

(第 0 週, 第 8 週および第 16 週の測定データ)。

ACEI と ARB の作用機序の違いの一つとして抗線溶系因子 PAI-1 に対する両薬剤の影響の違いの報告がされている¹³⁻¹⁵⁾。そこで、今回の経過において血中 PAI-1 濃度の変化を評価した。candesartan 単独, perindopril 併用いづれにおいても血中 PAI-1 濃度は投薬開始時点と比較して有意な変化は認められなかった (Fig. 5b)。

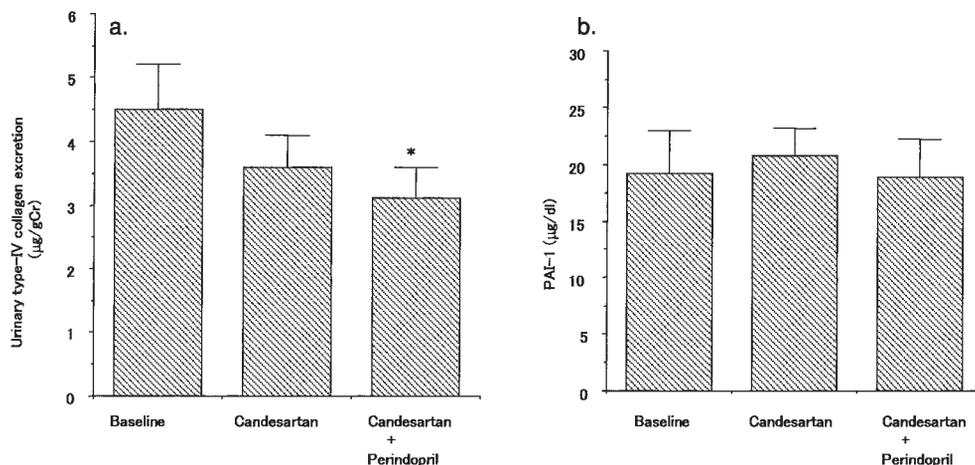


Fig. 5.

a. Change in urinary type-IV collagen excretion

b. Change in plasma PAI-1 concentration

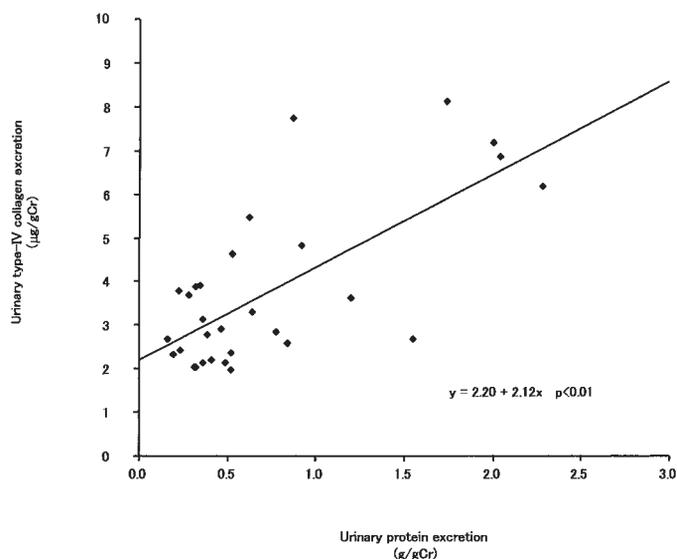
(* $p < 0.05$ vs baseline)

Fig. 6. Relationship between urinary protein excretion and urinary type-IV collagen excretion

考 察

今回の研究においては、ACEI と ARB の併用効果を主に抗蛋白尿効果という点から評価した。これまでにも少数ではあるが同様の結果を示した報告がある。Russo らは、IgA 腎症の患者 10 名において ACEI と ARB を単独および併用で使用し、併用時において著明な蛋白尿の減少が認められたと報告している⁸⁾。Nakao らは、非糖尿病患者で主に腎機能障害のある患者について同じく ACEI と ARB を単独および併用で使用し、併用時において著明な蛋白尿

の減少と腎機能低下抑制作用が認められたと報告している⁹⁾。今回の結果は、それら ARB と ACEI の併用による慢性の腎障害患者における抗蛋白尿効果の報告を支持するものである。

上記 Russo らの報告においては、すべて正常血圧患者に対する使用であり、また ARB、ACEI いずれの使用によっても血圧は有意な低下を示さなかったことから、蛋白尿の減少効果とこれら薬剤の降圧効果は独立した効果であると推測されている。しかし今回のわれわれの結果においては、Fig. 1 に示したように、両薬剤の併用により血圧は有意に低下しており、さらに Fig. 4 に示したごとく、血圧の低下率と蛋白の減少率は有意な正の相関を示した。この結果は、全身血圧の低下作用が間接的に腎に作用して、これら 2 つの薬剤の併用による抗蛋白尿効果を示した可能性を示唆するものであるが、また一方で、ARB あるいは ACEI の抗蛋白尿効果が全身血圧に対する影響とは、独立に、例えば、糸球体内における内圧の調整あるいはサイトカイン産生の抑制などを介した腎組織局所における作用の結果ではないか、という従来からの説を否定するものでもない。

ARB と ACEI はいずれもその主な作用機序として angiotensin II の作用の抑制を介するものと考えられているが、心不全や腎炎患者においてその併用効果を検討する際に問題となるのは、これら 2 つの薬剤の作用機序の異同である。最近、抗線溶系因子である PAI-1 に関してこれら薬剤の作用を比較した複数の報告がなされている。Fogari らは高血圧患者に対して losartan と perindopril を投与し、

perindopril 使用群で血中の PAI-1 濃度が losartan 群と比較して有意に低下したと報告している¹³⁾。Goodfield らは、心不全の患者 20 名に対してクロスオーバーにより losartan と enalapril を使用し、上記 Fogari らの報告とは反対に、losartan 使用時においてより著明に血中 PAI-1 濃度が減少していたと報告している¹⁴⁾。腎近位尿細管において angiotensin IV が angiotensin type 4 receptor に作用して PAI-1 の産生を刺激したという報告があり、PAI-1 産生については angiotensin のサブタイプレセプターの関与の可能性もある¹⁵⁾が、angiotensin 系の PAI-1 産生への関与の機序ははまだ確定されていない。今回のわれわれの結果では、ARB 単独でも ACEI の併用においても、血中 PAI-1 濃度の有意な変化は認められなかったが、今回の研究においては PAI-1 の血中濃度のみを測定したのであり、これらの薬剤のいずれかあるいは両者が、腎あるいは糸球体局所における PAI-1 濃度を低下せしめている可能性を否定するものではない。

タイプIVコラーゲンは、糖尿病性腎症においてその尿中への排泄の増加が認められている¹⁰⁾。そのメカニズムは、糸球体基底膜の障害を介した血液中からの漏出によるものと推測されているが、その機序は実際には明らかではない。今回われわれは、ARB と ACEI の併用によって尿中タイプIVコラーゲン排泄の有意な減少を認めた。糖尿病性腎症以外の慢性糸球体腎炎における尿中タイプIVコラーゲンの病態における意義については、膜性腎症患者において増加するという報告が散見されるが、いまだ十分には調べられていない^{11,12)}。尿中タイプIVコラーゲン排泄量は尿中蛋白排泄量と正の相関を示して増減しているという Fig. 6 に示した今回の結果は、糖尿病性腎症だけではなく非糖尿病性慢性糸球体腎炎においても尿中タイプIVコラーゲン排泄量は腎障害の程度を反映している可能性を示し、かつその排泄量は、ARB と ACEI の併用により尿中総蛋白量と同様に抑制されうること示している。

結 語

非糖尿病性慢性糸球体腎炎患者においては、ARB と ACEI の併用により ARB 単独使用よりも抗蛋白尿効果が増強することが示された。また、ARB と ACEI の併用により尿中タイプIVコラーゲン排泄量の減少も認められた。今後の検討課題としては、両薬剤の併用による腎機能障害の進行の抑制効果などの長期的な効果の検討を進めるとともに、その併用効果のメカニズムの検討が必要とされると

考えられた。

文 献

1. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M, Scolari F, Schena FP, Remuzzi G. Renoprotective properties of ACEInhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999 ; 354 : 359-64.
2. 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.
3. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Phol MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. 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.
4. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Pawing HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 861-9.
5. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1667-75s.
6. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, Tsuyuki RT, White M, Rouleau J, Latini R, Maggioni A, Young J, Pogue J. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure. *Circulation* 1999 ; 100 : 1056-64.
7. Hamroff G, Katz SD, Mancini D, Blaufarb I, Bijou R, Patel R, Jondeau G, Olivari MT, Thomas S, Le Jemtel TH. Addition of angiotensin II receptor blockade to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition improves exercise capacity in patients with severe congestive heart failure. *Circulation* 1999 ; 99 : 990-2.
8. 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.
9. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease(COOPERATE) : a randomized controlled trial. *Lancet* 2003 ; 361 : 117-24.
10. Tomino Y, Suzuki S, Azushima C, Shou I, Iijima T, Yagame M, Wnag LN, Chen HC, Lai KN, Tan SY, Kim MJ. Asian multicenter trials on urinary type IV collagen in patients with diabetic nephropathy. *J Clin Lab Anal* 2001 ;

- 15 : 188-92.
11. Watanabe H, Sanada H, Shigetomi S, Katoh T, Watanabe T. Urinary excretion of type IV collagen as a specific indicator of the progression of diabetic nephropathy. *Nephron* 2000 ; 86 : 27-35.
 12. Donovan KL, Coles GA, Williams JD. An ELISA for the detection of type IV collagen in human urine—Application to the patients with glomerulonephritis. *Kidney Int* 1994 ; 46 : 1431-7.
 13. Fogari R, Zoppi A, Preti P, Fogari E, Malamani GD, Mugellini A. Differential effects of ACEInhibition and angiotensin II antagonism on fibrinolysis and insulin sensitivity in hypertensive postmenopausal women. 2001 ; 14 : 921-6.
 14. Goodfield NER, Newby DE, Ludlam CA, Flapan AD. Effects of acute angiotensin II type I receptor antagonism and angiotensin converting enzyme inhibition on plasma fibrinolytic parameters in patients with heart failure. *Circulation* 1999 ; 99 : 2983-5.
 15. Gesualdo J, Ranieri B, Monno R, Rossiello MR, Colucci M, Semeraro N, Gradaliano G, Schena FP. Angiotensin IV stimulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in proximal tubular epithelial cells. *Kidney Int* 1999 ; 56 : 461-70.