

アンジオテンシンII受容体拮抗薬により蛋白尿減少効果と腎機能改善がみられた巣状糸球体硬化症の3例

千原由佳菜*¹ 小野英彦 小野祐子*² 稲田英毅*¹
上田善彦*² 藤盛孝博 飯高和成*³ 石光俊彦*¹
楽木宏実*⁴ 萩原俊男 松岡博昭*¹

Angiotensin type 1 receptor blocker reduced proteinuria in patients of focal glomerular sclerosis

Yukana CHIHARA*¹, Hidehiko ONO, Yuko ONO*², Hideki INADA*¹, Yoshihiko UEDA*², Takahiro FUJIMORI, Kazunari IIDAKA*³, Toshihiko ISHIMITSU*¹, Hiromi RAKUGI*⁴, Toshio OGIHARA, and Hiroaki MATSUOKA*¹

*¹Department of Hypertension and Cardiorenal Medicine,

*²Department of Pathology, Dokkyo University School of Medicine,

*³Department of Pathology, International University of Health and Welfare, Tochigi,

*⁴Department of Geriatric Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

We report three cases of focal glomerular sclerosis (FGS) with proteinuria that improved with the administration of angiotensin type 1 receptor blocker (ARB, losartan or valsartan). These three patients were a 41-year-old male (case 1), a 22-year-old male (case 2) and a 47-year-old male (case 3), who showed proteinuria, renal dysfunction, and hyperlipidemia. In case 1, proteinuria and renal dysfunction were improved by losartan administration and low protein diet therapy. In case 2, losartan with steroid and immunosuppressant led to the complete remission of proteinuria, improvement of renal dysfunction and reduction of the glomerular injury score from repeat biopsy specimen by approximately 20%. In case 3, proteinuria was reduced by valsartan administration with steroid and immunosuppressant therapy. ARB treatment with steroid and immunosuppressant might be more effective on the reduction of proteinuria in FGS patients.

Jpn J Nephrol 2004 ; 46 : 442-450.

Key words : focal glomerular sclerosis, angiotensin type 1 receptor blocker, proteinuria

はじめに

巣状糸球体硬化症 (FGS) は、急激な発症と低選択性蛋白尿のネフローゼ症候群を呈し、ステロイドに抵抗性の予後不良な疾患である。この疾患は、寛解と予後の間に関連

があり、非寛解例が腎生存率を低下させる原因となっている¹⁾。近年、ステロイド抵抗性 FGS に対し、免疫抑制剤投与²⁾ や LDL 吸着療法³⁾ などが試みられ、完全寛解率が向上しつつあるが、その効果はあまり明らかとされていない。

*¹ 獨協医科大学循環器内科, *² 同 病理(人体分子), *³ 国際医療福祉大学病理, *⁴ 大阪大学大学院医学系研究科加齢医学講座

最近、慢性腎不全患者におけるアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)の蛋白尿減少効果および腎保護効果について、多くの報告がされている^{4,5)}。今回われわれは、ARBの投与が蛋白尿排泄の改善に有効であり、それにより寛解を認めたと考えられるFGSの3例を経験したため、若干の考察を加え報告する。

症 例

〔症例1〕

患 者：41歳，男性

主 訴：蛋白尿，腎機能精査

家族歴：母 血液透析(原疾患不明)

現病歴：平成13年4月，会社の検診で蛋白尿と高脂血症を指摘され，精査目的で当科紹介受診した。

初診時現症：身長164.5 cm，体重68.2 kg。血圧140/90 mmHg，脈拍76/分，整。体温36.2°C。下腿に軽度浮腫

初診時検査成績(Table 1)：1日1 gの蛋白尿と腎機能障害(Cr 1.3 mg/dl, Ccr 58.3 ml/min)および高脂血症(T-Cho 300 mg/dl, TG 287 mg/dl)を認めた。

臨床経過(Fig. 1)：初診時1日1 gの蛋白尿と140/90 mmHgの軽症高血圧を認め，蛋白尿減少と降圧を目的にARB(losartan 50 mg)を投与した。また，本例では1日3食，米飯100 g当たり蛋白質0.1 gの低蛋白米飯食(通常は

2.5 g)による食事療法も行った。同年6月，経皮腎生検を施行しFGSと診断された。糸球体硬化と糸球体肥大を認めたため，ステロイド治療は行わず，ARB投与と食事療法を継続した。治療開始2カ月後，1日蛋白尿が0.5 gに減少，血圧の正常化(120/70 mmHg)も認めた。9カ月後には尿蛋白は1日0.2 gと減少，腎機能障害改善(BUN 10 mg/dl, Cr 1.1 mg/dl, Ccr 84.8 ml/min)，尿酸値と総コレステロール値の減少もみられた。

腎組織所見(Fig. 2)：経皮腎生検施行。糸球体は11個。1個の血管極側に分節状硬化，硝子化。3個はglobal sclerosis, 糸球体肥大を認めた。間質に軽度のリンパ球浸潤あり。尿細管は軽度萎縮しており，内腔に軽度castあり。血管系に軽度内膜肥厚を認めた。蛍光抗体法はすべて陰性であった。以上よりFGSと診断した。

〔症例2〕

患 者：22歳，男性

主 訴：全身浮腫，蛋白尿

現病歴：平成12年10月，突然全身浮腫と26 kgの体重増加出現のため，当科紹介受診した。

初診時現症：身長170 cm，体重66.7 kg(普段は40 kg台)。血圧120/86 mmHg，脈拍123/分，整。体温37.3°C。腹部緊満。顔面・上下肢に著明な浮腫

初診時検査成績(Table 2)：1日10~30 gの著明な蛋白尿と高脂血症(T-Cho 444 mg/dl, TG 355 mg/dl)，低蛋白血症(TP 3.0 g/dl, Alb 1.0 g/dl)を示し，高度のネフ

Table 1. Laboratory findings of case 1

Urinalysis		Chemistries		T-Cho	300 mg/dl
pH	6.0	AST	20 U/l	TG	287 mg/dl
protein	1 g/day	ALT	28 U/l	BS	97 mg/dl
sugar	(-)	ALP	177 U/l	Serology	
occult blood	(-)	LDH	303 U/l	CRP	<0.3 mg/dl
Sediment		T-Bil	0.5 mg/dl	IgG	1,130 mg/dl
RBC	5~10/HPF	D-Bil	0.1 mg/dl	IgA	317 mg/dl
WBC	5~10/HPF	BUN	20 mg/dl	IgM	86 mg/dl
Cast	5~10/HPF	Cr	1.3 mg/dl	CH 50	51 U/ml
Peripheral blood		TP	7.2 g/dl	C 3	90 mg/dl
WBC	8,100/ μ l	Alb	4.5 g/dl	C 4	27 mg/dl
RBC	4.51×10^6 / μ l	Na	141 mEq/l	ANA	(-)
Hb	15.2 g/dl	K	4.0 mEq/l	TPHA	(-)
Ht	45.5%	Cl	107 mEq/l	HBsAg	(-)
Plt	32.9×10^4 / μ l	Ca	9.1 mg/dl	HCV	(-)
Renal function		P	2.9 mg/dl		
Ccr	58.3 ml/min	UA	8.0 mg/dl		
β_2 MG	3.4 mg/dl				

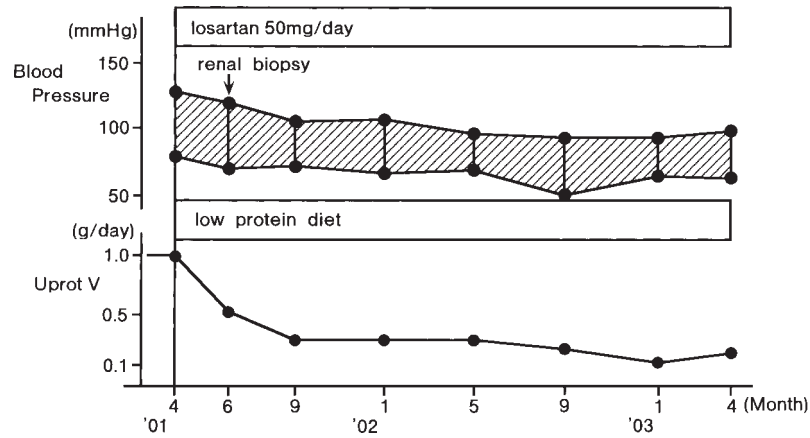


Fig. 1. Clinical course of case 1

Uprot V : urinary protein excretion

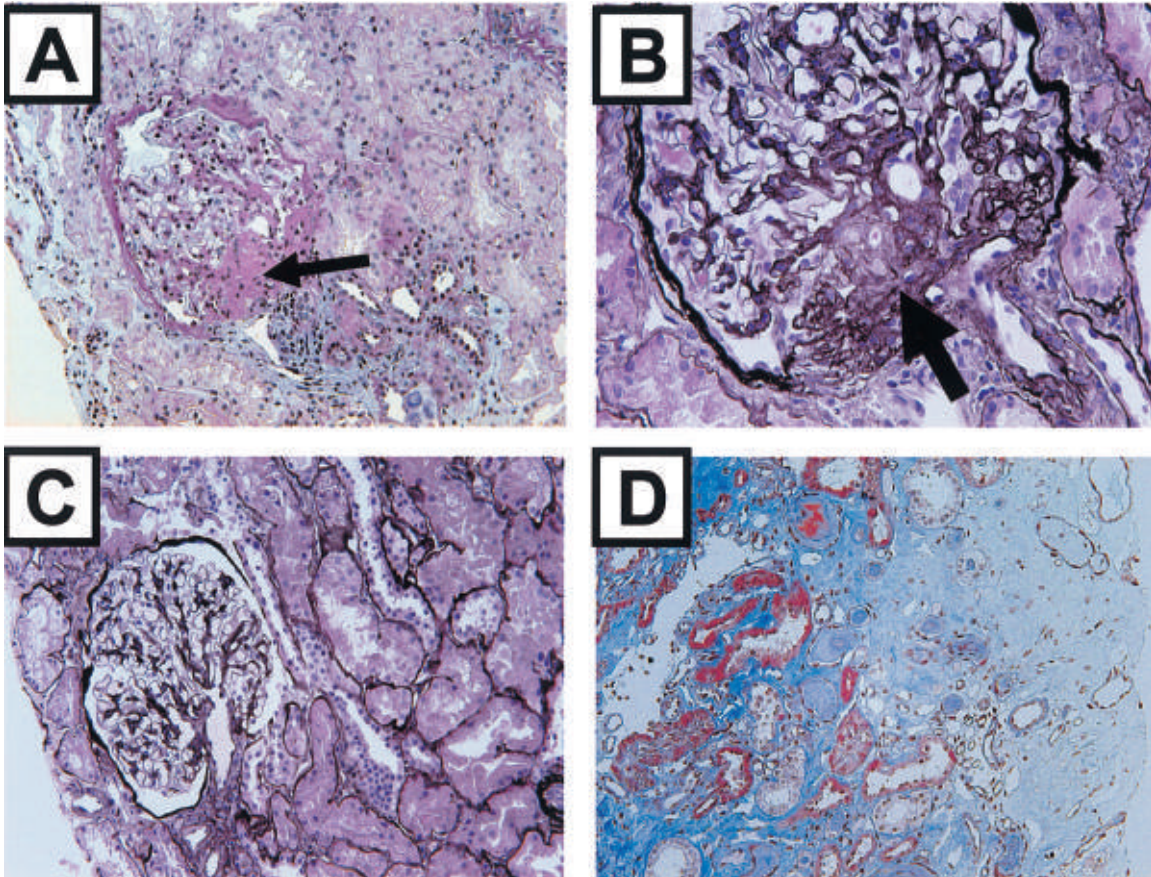


Fig. 2. Light microscopic findings of case 1

Focal segmental hyalinosis and sclerosis at a glomerular pole portion (arrow) (A). Focal segmental glomerulosclerosis with some foam cell infiltration (arrow) (B). Hypertrophic glomerulus (compared with Fig 4 D) (C). Severe tubulo-interstitial changes with marked fibrosis and atrophy of the tubules (D).

(A : PAS stain, $\times 200$, B : Periodic acid-methenamine-silver stain (PAM), $\times 600$, C : PAM stain, $\times 200$, D : Masson-trichrome stain, $\times 200$)

ローゼ症候群を呈していた。胸部 X 線で両側下肺に著明な胸水を認めた。

臨床経過 (Fig. 3) : 顔面, 上下肢に著明な浮腫。1日 10 ~ 30 g の著明な尿蛋白 (アルブミン製剤非投与下), 高脂血

Table 2. Laboratory findings of case 2

Urinalysis		Chemistries		T-Cho	444 mg/dl
pH	7.5	AST	15 U/l	TG	355 mg/dl
protein	30 g/day	ALT	8 U/l	BS	82 mg/dl
sugar	(-)	ALP	163 U/l	Serology	
occult blood	(+2)	LDH	231 U/l	CRP	<0.3 mg/dl
Sediment		T-Bil	0.3 mg/dl	IgG	1,570 mg/dl
RBC	30~/HPF	BUN	9 mg/dl	IgA	350 mg/dl
WBC	1~4/HPF	Cr	0.7 mg/dl	IgM	694 mg/dl
Cast	5~10/HPF	TP	3.0 g/dl	CH 50	39 U/ml
Peripheral blood		Alb	1.0 g/dl	C 3	73 mg/dl
WBC	8,000/ μ l	Na	141 mEq/l	C 4	50 mg/dl
RBC	3.96×10^6 / μ l	K	4.0 mEq/l	ANA	(-)
Hb	11.9 g/dl	Cl	111 mEq/l		
Ht	35.8%	Ca	7.1 mg/dl		
Plt	28.1×10^4 / μ l	P	4.4 mg/dl		
Renal function		UA	4.9 mg/dl		
Ccr	72.2 ml/min				

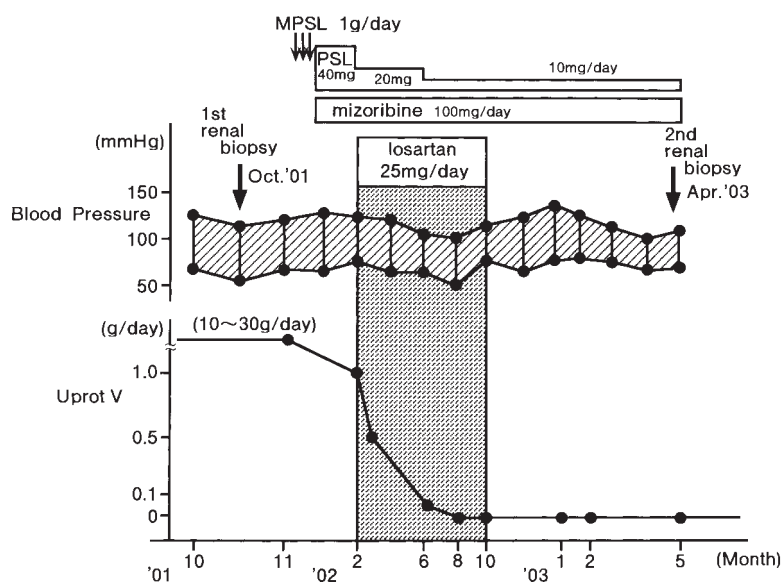


Fig. 3. Clinical course of case 2

MPSL : methyl prednisolone, PSL : prednisolone, Uprot V : urinary protein excretion

症，低蛋白血症を認めた。利尿薬とアルブミンにて浮腫軽減した。平成12年10月末，腎生検を施行しFGSと診断した。11月よりステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン1g×3日)を開始し，後療法としてプレドニン40mgと免疫抑制剤(ミゾリビン100mg)を投与し，1日尿蛋白1gと減少を示した。翌年2月初旬，尿蛋白1日1gのまま退院した。2月下旬，外来でARB(losartan 25mg)を投与したところ，1カ月後より蛋白尿減少，6月にプレドニン

10mgまで減量するも，8月には尿蛋白陰性化，Ccrも87.9ml/minに改善した。9月，血圧100~110/50~60mmHgとやや低値で安定したため10月にARBを中止するも，尿蛋白陰性化は継続した。平成15年4月，治療効果確認のため患者の同意を得て2回目の腎生検を行った。糸球体硬化部位はボーマン囊の癒着に変化しており，糸球体硬化指数の減少(糸球体硬化率33%→30%，糸球体硬化度56%→37%)，間質・尿管障害の減少，免疫組織学的にIgG

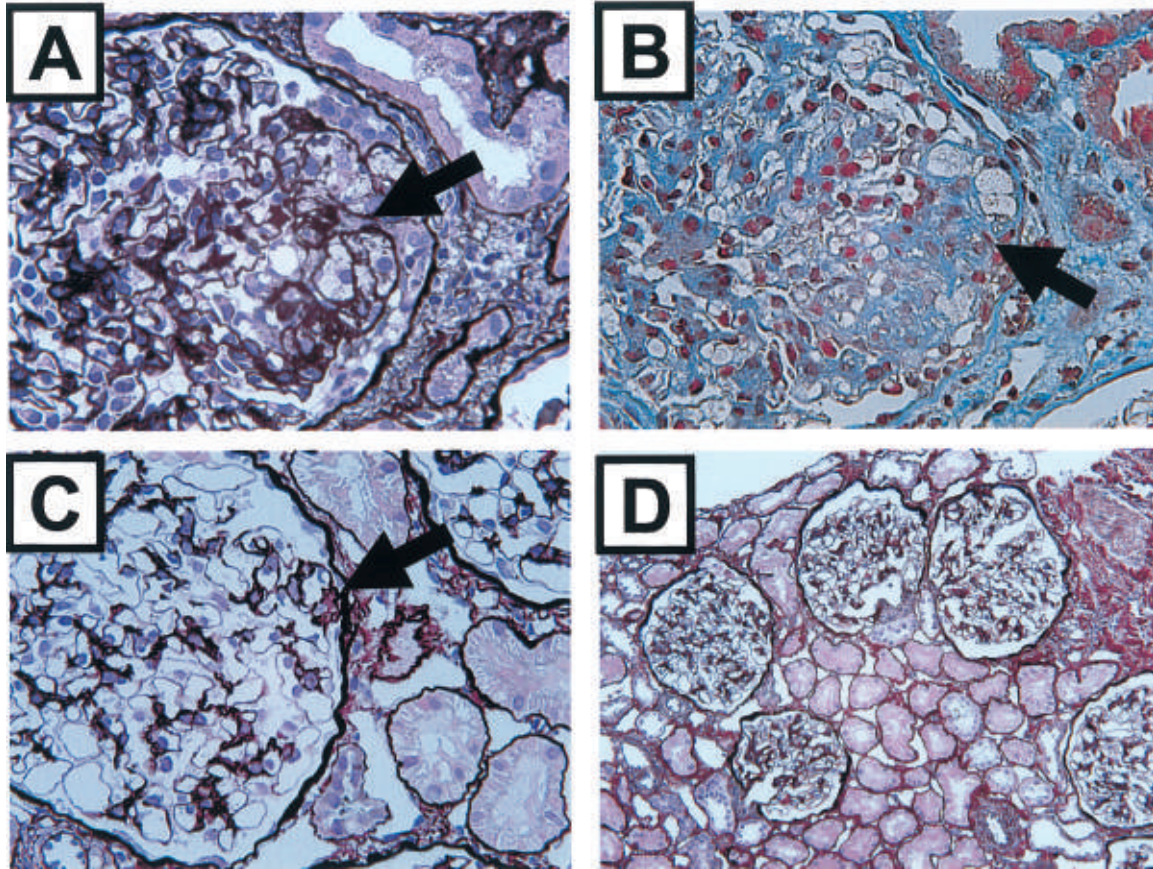


Fig. 4. Light microscopic findings of case 2

A, B : Histological findings of the first renal biopsy, C, D : Histological findings of the second renal biopsy
 First biopsy specimen : Segmental glomerulosclerosis with some foam cell infiltration (arrows) (A, B). (A : PAM stain, $\times 600$, B : Masson-trichrome stain, $\times 600$)
 Second biopsy specimen : Glomerulus with adhesion to the Bowman's capsule (arrow) (C). Slightly fibrosis of tubulo-interstitial changes (D). (C : PAM, $\times 600$, D : PAM stain, $\times 200$)

と C3c の沈着減少が観察された。

腎組織所見(1回目) (Fig. 4A, B) : 経皮腎生検施行。糸球体は 8 個。2 個の糸球体に軽度のメサンギウム基質増加あり。硬化部に一致して泡沫細胞を認めた。間質は泡沫細胞出現と軽度で部分的なリンパ球浸潤と線維化を示した。尿細管は軽度萎縮と拡張を認めた。血管系著変なし。蛍光抗体法はメサンギウム基質で IgG と C3c が陽性であった。以上の所見より、FGS(糸球体硬化率 33%、糸球体硬化度 56%)と診断した。

腎組織所見(2回目) (Fig. 4C, D) : 経皮腎生検施行。糸球体は 27 個。8 個に分節状硬化(末梢型 7 個、血管極型 1 個)を認め、一部硝子化あり。間質のリンパ球浸潤、線維化、尿細管萎縮は軽度で、血管系著変なし。蛍光抗体法はすべて陰性。以上の所見より、FGS(糸球体硬化率 30%、糸球体硬化度 37%)と診断した。第 1 回目腎生検に比べ糸

球体硬化の程度が減弱し、間質尿細管障害も減弱した。

〔症例 3〕

患者 : 47 歳, 男性

主訴 : 下腿浮腫

現病歴 : 平成 14 年 5 月, 検診で下腿浮腫, 蛋白尿を指摘された。8 月初旬, 腎機能障害, 著明な蛋白尿, 低蛋白血症, 高脂血症でネフローゼ症候群と診断され, 当院紹介受診した。

初診時現症 : 身長 166 cm。体重 61.4 kg。血圧 140/80 mmHg。脈拍 90/分, 整。体温 37.4°C。腹部緊満と顔面, 上下肢に著明な浮腫を認めた。

初診時検査成績 (Table 3) : 1 日 9.6 g の著明な尿蛋白, 高脂血症 (T-Cho 498 mg/dl, TG 530 mg/dl) と低蛋白血症 (TP 3.5 g/dl, Alb 1.5 g/dl) を認めネフローゼ症候群と診断した。腎機能障害 (BUN 59 mg/dl, Cr 2.2 mg/dl, Ccr

Table 3. Laboratory findings of case 3

Urinalysis		Chemistries		T-Cho	498 mg/dl
pH	6.0	AST	34 U/l	TG	530 mg/dl
protein	9.6 g/day	ALT	48 U/l	BS	111 mg/dl
sugar	0.25 g/day	ALP	206 U/l	HbA1c	5.1%
occult blood	(-)	LDH	611 U/l	Serology	
Sediment		T-Bil	0.5 mg/dl	CRP	0.4 mg/dl
RBC	20~29/HPF	D-Bil	0.2 mg/dl	IgG	361 mg/dl
WBC	5~10/HPF	BUN	59 mg/dl	IgA	229 mg/dl
Cast	5~10/HPF	Cr	2.2 mg/dl	IgM	81 mg/dl
Peripheral blood		TP	3.5 g/dl	CH 50	46 U/ml
WBC	27,700/ μ l	Alb	1.5 g/dl	C 3	94 mg/dl
RBC	4.70 $\times 10^6$ / μ l	Na	135 mEq/l	C 4	31 mg/dl
Hb	14.5 g/dl	K	4.9 mEq/l	fT 3	1.3 ng/dl
Ht	44.4%	Cl	108 mEq/l	fT 4	2.9 pg/ml
Plt	28.3 $\times 10^4$ / μ l	Ca	6.8 mg/dl	hANP	25.3 pg/ml
Renal function		P	5.4 mg/dl	BNP	25.3 pg/ml
Ccr	7.6 ml/min	UA	7.9 mg/dl	ANA	(-)
β_2 MG	8.6 mg/dl				

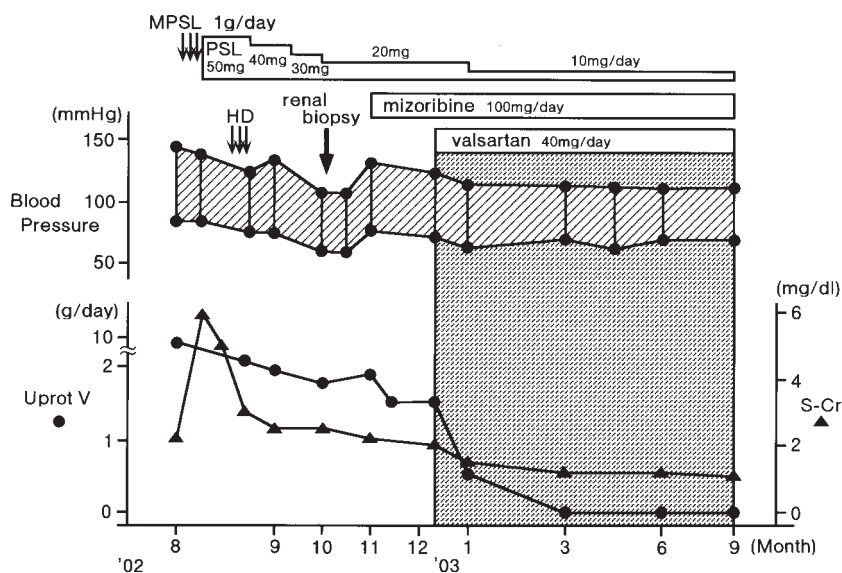


Fig. 5. Clinical course of case 3

MPSL : methyl prednisolone, PSL : prednisolone, HD : hemodialysis,
Uprot V : urinary protein excretion, S-Cr : serum creatinine

7.6 ml/min)あり。胸部 X 線と胸部 CT で両側下肺に著明な胸水を認めた。

臨床経過(Fig. 5) : ネフローゼ症候群に対し利尿薬とアルブミンを投与し、浮腫は軽減した。8 月、ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン 1 g \times 3 日)を開始し、後療法としてプレドニゾロンを 50 mg 投与した。開始後、腎機能が悪化したため血液透析を 3 回施行したところ、浮腫と胸・腹水消失、腎機能は入院時まで改善した。10 月ス

テロイドを 20 mg まで漸減、経皮腎生検を施行し FGS と診断した。免疫抑制剤(ミゾリビン 100 mg)開始後、尿蛋白 1 日 1.5 g となるもそれ以上の改善効果はみられなかった。12 月外来で ARB(valsartan 40 mg)を投与したところ、1 カ月後に 1 日蛋白尿 0.5 g に減少、6 カ月後には蛋白尿陰性化を示し、腎機能改善(Cr 1.1 ml/min, Ccr 28 ml/min)も認めた。

腎組織所見(Fig. 6) : 経皮腎生検を施行した。糸球体は

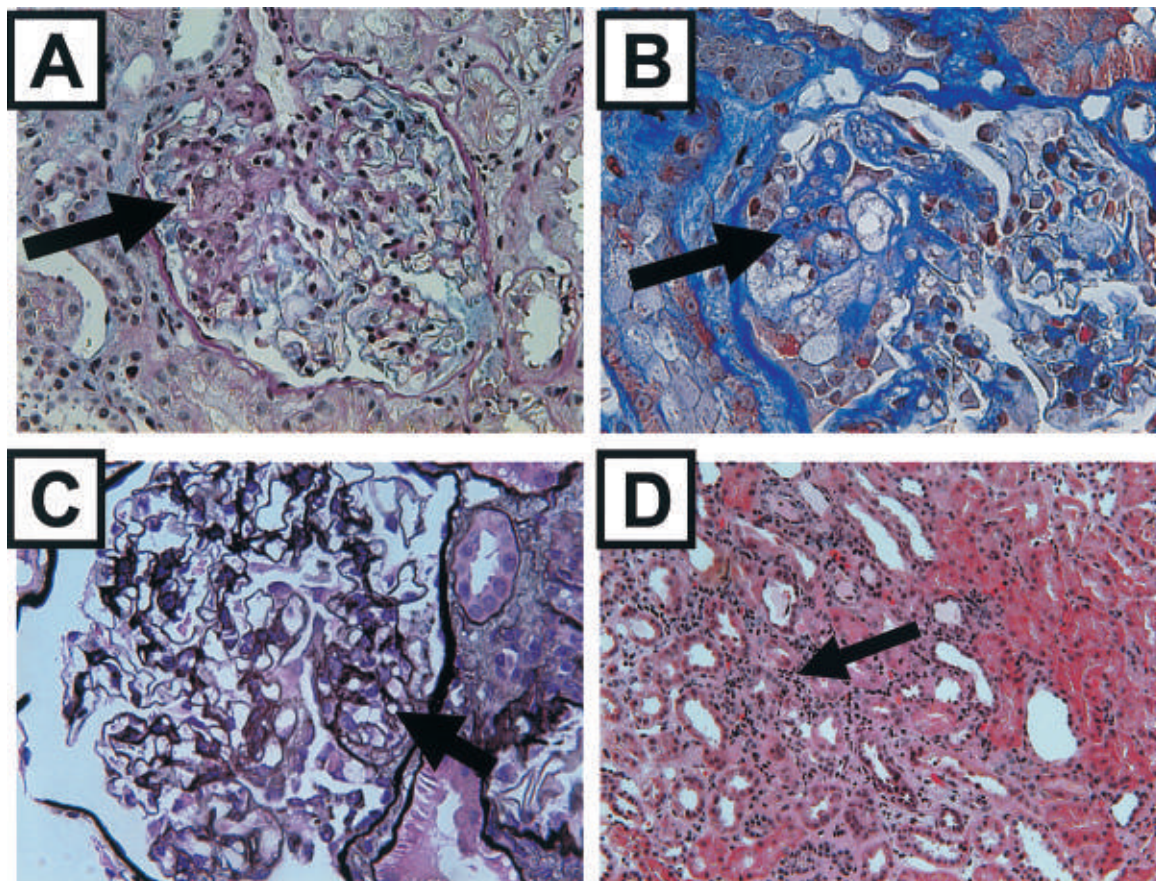


Fig. 6. Light microscopical findings of case 3

Segmental glomerulosclerosis with an increased mesangial area (arrow) (A). Focal segmental sclerosis with some foam cell infiltration (arrow) (B). Glomerulus with adhesion to the Bowman's capsule (arrow) (C). Tubulo-interstitial changes included slight fibrosis and moderate lymphocytic infiltration (arrow) (D).

(A : PAS stain, ×400, B : Masson-trichrome stain, ×600, C : PAM stain, ×600, D : Masson-trichrome stain, ×200)

36個。1個の傍髄部糸球体に分節状硬化，3個に癒着を認めた。32個は微小変化糸球体であった。糸球体内の上皮細胞と内皮細胞に泡沫細胞出現。間質は軽度線維化していた。尿細管は軽度萎縮しており，内腔に軽度 cast を認めた。血管系に著変はなかった。蛍光抗体法はすべて陰性であった。以上より FGS と診断した。

考 察

本3症例は，FGS に対し ARB を投与することにより蛋白尿の改善および寛解を認めた。われわれの施設においては，最近数年間，ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群，高齢者，免疫不全などのステロイド治療を積極的に行えない患者に対し，蛋白尿減少目的で ARB 投与による治療を行っている。そのなかで，約40%の患者が蛋白尿完全寛解を示しており，その改善率はステロイド投与下，非投与

下いずれの状況においても同様であった(未発表)。今回，その ARB による改善効果を認めた FGS の3例について報告した。

FGS の進展には，レニン-アンジオテンシン系の関与が想定されている⁶⁾。すなわち，糸球体硬化の進行は，腎病変による機能ネフロン減少に伴い残存ネフロンでアンジオテンシンIIの産生が増加するため，輸出細動脈抵抗および糸球体血圧の上昇や過剰濾過が生じ，残存糸球体が肥大することと密接に関係すると考えられている⁷⁾。また FGS について，ネフローゼ症候群患者は6~8年後50%が腎不全になる⁸⁾のに対し，それ以外の患者では10年後の腎生存率が80%である^{8,9)}という報告があることより，蛋白尿自体が糸球体硬化進行因子と考えられる。近年，ACE阻害薬やARB投与にて様々な腎疾患の尿蛋白や腎機能障害の改善がみられている^{4,5)}。この作用は，ACE阻害薬やARBがアンジオテンシンIIの産生を抑制し，輸出細動脈

を拡張させ、糸球体内圧を低下、糸球体高血圧を改善することによって考えられている。最近、蛋白尿抑制効果が降圧作用より早期にみられることより、血圧と独立していると考えられている⁹⁾。症例1については、ARB投与2カ月後に血圧が140/90 mmHgから120/70 mmHgまで低下するとともに、1日尿蛋白が1gから0.5gに減少した。また、ARB投与と同時に低蛋白食も開始しており、この米飯食のみで、通常より1日13gの蛋白制限が可能となったため、蛋白尿減少にARBのもつ蛋白尿抑制作用以外に降圧作用や食事療法の関与も否定できない。一方、症例2,3について、入院時の1日9g以上の著明な尿蛋白はステロイド、免疫抑制剤が著効したと考えられる。しかし、後の遷延する1日1g以上の蛋白尿が血圧正常にもかかわらず、ARB投与1~2カ月後に減少し始め、6カ月後陰性化したことはARBの蛋白尿抑制作用によるものと考えられる。また、症例2においては、ARB投与後ステロイドを減量でき、さらにARB中止後も蛋白尿陰性化が継続したことは、ARBがステロイドや免疫抑制剤の効果を修飾した可能性があげられる。

現在、ARBの蛋白尿抑制効果の機序は明らかではないが、動物実験やヒトの腎組織を用いた実験で、ACE阻害薬やARBが糸球体基底膜のチャージバリア¹⁰⁾やサイズバリア^{11,12)}を改善し、蛋白尿を減少させるとの報告がある。われわれは、症例2についてARB(losartan)投与前後の形態組織評価を行った。1回目に観察された分節状糸球体硬化は2回目の腎生検では認められず、糸球体硬化指数、間質・尿細管障害の改善と組織障害の改善効果を認めた。これらは、ARBがAT1受容体を選択的に阻害することで、糸球体内細胞増殖肥大や線維化、炎症細胞浸潤を抑制し、アンジオテンシンIIが増加、AT2受容体を介した細胞増殖肥大抑制やアポトーシス促進の結果¹³⁾と考えられる。よって、ARBは組織の可逆的な変化を起し、蛋白尿や腎機能障害の改善をもたらす可能性があると思われる。

FGSの治療は、少なくとも6カ月のステロイド投与が推奨される¹⁾が、ステロイド抵抗性患者が40~50%存在する。これらの患者に対し、免疫抑制剤投与²⁾やLDL吸着療法³⁾などが行われ、完全寛解率向上を認めているが、効果のないものも多い。また、これらの治療法は副作用や合併症が問題となっている。Ustaらは、免疫抑制剤抵抗性のFGS患者13人に1年間losartan 50mgを投与し蛋白尿や腎機能を検討した。蛋白尿は完全寛解4人、著明な減少が5人であった。血清総蛋白、アルブミンの有意な上昇、総コレステロールの有意な低下もみられた¹⁴⁾。本症例でも

ARB投与後、蛋白尿は完全寛解もしくは著明に減少、降圧効果や総コレステロール値、尿酸値の低下を示した。以上より、ARBはFGSに対し、試みられるべき治療法であると考えられる。

結 語

ARB投与により蛋白尿減少と腎機能改善を認めたFGSの3例を経験した。ARBは、ステロイド療法や免疫抑制療法との併用も含めてFGSの治療に有効であると考えられた。

文 献

1. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 773-783.
2. Matalon A, Valeri A, Appel GB. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2000; 20: 309-317.
3. Muso E, Mune M, Fujii Y, Imai E, Ueda N, Hatta K, Imada A, Takemura T, Miki S, Kuwahara T, Takamitsu Y, Tsubakihara Y. Kansai FGS LDL Apheresis Treatment (K-FLAT) Study Group: Significantly rapid relief from steroid-resistant nephritic syndrome by LDL-apheresis compared with steroid monotherapy. *Nephron* 2001; 89: 408-415.
4. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, RENAAL Study Investigators. Effects on losartan on renal cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
5. Viberti G, Wheeldon NM, Micro Albuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672-678.
6. Frishberg Y, Becker-Cohen R, Halle D, Feigin E, Eisenstein B, Halevy R, Lotan D, Juabeh I, Ish-Shalom N, Magen D, Shvil Y, Sinai-Treiman L, Drukker A. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and the outcome of focal segmental glomerulosclerosis in children. *Kidney Int* 1998; 54: 1843-1849.
7. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981; 241: F85-93.
8. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. The prognosis of focal segmental glomerular sclerosis of adulthood. *Medicine* 1986; 65: 304-311.
9. Velosa JA, Holley KE, Torres VE, Offord KP. Significance

- of proteinuria on the outcome of renal function in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Mayo Clin Proc* 1983 ; 58 : 568-571.
10. Mayer G, Lafayette RA, Oliver J, Deen WM, Myers BD, Meyer TW. Effects of aniotensin II receptor blockade on remnant glomerular permselectivity. *Kidney Int* 1993 ; 43 : 346-353.
 11. Plum J, Buntzen B, Nemeth R, Grabensee B. Effects of aniotensin II antagonist valsartan on blood pressure, proteinuria, and renal hemodynamics in patients with chronic renal failure and hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9 : 2223-2234.
 12. Remuzzi A, Perico N, Sangalli F, Vendramin G, Moriggi M, Ruggenti P, Remuzzi G. ACE inhibition and ANG II receptor blockade improve glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. *Am J Physiol* 1999 ; 276 : F457-466.
 13. Maarten W, Brenner BM. Renoprotective benefits of RAS inhibition : From ACE to angiotensin II antagonists. *Kidney Int* 2000 ; 57 : 1803-1817.
 14. Usta M, Ersoy A, Dilek K, Ozdemir B, Yavuz M, Gullulu M, Yurtkuran M. Efficacy of losartan in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis resistant to immunosuppressive treatment. *J Intern Med* 2003 ; 253 : 329-334.