

症例報告

持続性アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ロサルタン）により尿所見の正常化と腎機能の改善が認められた慢性糸球体腎炎の1例

刈羽郡総合病院、内科；内科医

倉持 元、長谷川 伸

背景：近年、慢性腎臓病の進展にアンジオテンシンⅡ（Ang-Ⅱ）の関与が知られるようになり、このためAng-Ⅱ阻害薬として腎保護作用を期待してAng-Ⅱ受容体拮抗薬が広く治療に用いられるようになってきている。今回、我々は慢性糸球体腎炎症例にAng-Ⅱ受容体拮抗薬の投与により著明な改善症例を経験したので報告した。

症例：31歳、男性で、蛋白尿、潜血尿にて受診した。糖尿病および高血圧症は認めなかった。腎機能低下（血清クレアチニン値：1.63mg/dl、クレアチニークリアランス：51.7ml/min）も認め、尿蛋白は1.609g/gCr/day、尿潜血3+（50-99/HPF）であった。腹部エコー検査では両腎の萎縮はなく、慢性糸球体腎炎を疑わせた。泌尿器科学的には異常は認められなかった。腎保護の目的で、ロサルタンの単独投与（50mg/日から始め以後100mg/日に増量）を実施し、尿蛋白、尿潜血の陰性化と著明な腎機能の改善を認めた。

結論：本症例の著明な腎所見の改善は、ロサルタンの良好な腎組織移行性によるAng-Ⅱ受容体拮抗作用に基づく腎保護作用の結果と考えられた。

キーワード：ロサルタン、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、慢性糸球体腎炎、改善、症例報告、蛋白尿、血尿、腎機能

背 景

慢性腎臓病（CKD）対策として、高血圧治療の重要性と同時に尿蛋白量の減少させることが腎保護の重要な戦略となっている(1,2)。特に腎糸球体障害の進行に関してレニン・アンジオテンシン系の関与の重要性は広く認められ、アンジオテンシンⅡ（Ang-Ⅱ）は、強力な血管平滑筋収縮、体液貯留、交感神経活性亢進、腎でのメサンギウム細胞の増殖・肥大作用を引き起こす。Ang-Ⅱ受容体拮抗薬（ARB）はAng-Ⅱタイプ1（AT₁）受容体に特異的に結合することにより、これらの作用を抑制し、さらに心血管系での抗炎症作用、酸化ストレスの抑制、心血管細胞の増殖・肥大を抑制し、降圧作用と各種臓器保護作用を併せ持つ薬剤である。さらにAT₁受容体は、腎臓の血管平滑筋や内皮細胞以外にも、糸球体構成細胞であるメサンギウム細胞やポドサイトなどにも存在し、Ang-Ⅱによる腎

機能障害に関与していることが知られている。よってARBはAng-Ⅱ依存性の輸出細動脈血管抵抗を減弱し、糸球体血行動態を改善し過剰濾過を改善することにより、尿蛋白を減少させ腎障害の進展を抑制することに加え、糸球体構成細胞にも直接に作用して血圧のコントロールに依存しない腎保護効果を示していると考えられている(3,4)。

持続性ARBであるロサルタンは、海外の大規模臨床試験、LIFE試験においてβ遮断薬と比べ心血管系イベント（心血管系疾患患死、心筋梗塞または脳血管障害）のリスクを有意に低下させ、また糖尿病の新規発症の抑制効果も証明された。さらに糖尿病サブ解析では、CKDの発症抑制につながるアルブミン尿の発現抑制も認められた(5)。一般に蛋白尿は、腎機能障害の程度を反映する指標であると同時に蛋白尿自体も腎機能障害を進行する危険因子でもある。CKDは進行すると末期腎不全（ESRD：透析・腎移植）に至るが、2型糖尿病性腎症患者においてロサルタン投与により48ヶ月の追跡にてプラセボ群に比べて、35%の尿蛋白の低下作用のみならずESRDへの移行も28%抑制された（RENAAL試験）(6)。その後報告された各種の大規模臨床試験などから、ARBの降圧作用のみならずその臓器保護作用を重視して、高血圧症および蛋白尿を認めた患者に対してレニン・アンジオテンシン系抑制薬（特に最近ではARB）を第一選択薬として用い、さらにCa拮抗薬・利尿薬・β遮断薬を組み合わせた処方が主流となってきている。また、最近では高血圧症を認めず蛋白尿のみの患者に対しても、尿蛋白減少効果を期待してARBを用いるようになってきている。しかし尿蛋白、尿潜血を認め腎機能が低下している症例においては、ARBのみでの改善例は少なく、一般的には他剤併用にて治療されることが多い。

今回、腎機能低下、蛋白尿、血尿を認めた非高血圧症性・非糖尿病性糸球体腎炎の症例に対して、持続性ARBであるロサルタンのみの投与により尿蛋白・血尿の陰性化と著明な腎機能改善を認めた症例を経験したのでここに報告する。

症例：31歳、男性。

主訴：蛋白尿、潜血尿。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：母が慢性糸球体腎炎にて加療中。

現病歴：健診を受け始めた平成13年から16年までは尿所見は異常なし。平成17年5月の健診にて尿蛋白1-、尿潜血2+、血清クレアチニン（sCr）値0.8mg/dlと血尿を認めた。このため平成17年7月に新潟市民病院

を受診。尿蛋白+、尿潜血3+、BUN値11.8mg/dl、sCr値0.9mg/dlであった。平成18年5月の健診でも尿蛋白、尿潜血はともに陽性。このため平成18年8月2日当院の外来を受診した。

初診時現症：身長170.5cm、体重56.4kg、血圧106-60mmHg、浮腫は認めなかった。

初診時検査所見(表1)：軽度の貧血と高脂血症、腎機能障害(sCr値は1.63mg/dl)および尿検査で尿蛋白2+、尿潜血3+(50-99/HPF)を認めた。クレアチニンクリアランス(Ccr)値は51.7ml/min、一日尿蛋白量は1.609g/gCr/dayであった。腹部エコー検査では両腎の長径は左右でそれぞれ10.7、11.0cmであり両腎実質とも輝度の亢進を認め、慢性糸球体腎炎を疑わせた。泌尿器科学的には異常は認められなかった。外来での臨床経過：平成18年9月11日検尿では尿蛋白1+、尿潜血3+(100以上/HPF)を認めた。血圧110-60mmHg。このためロサルタン50mgの処方を開始した。平成18年11月13日検尿では尿蛋白2+、尿潜血3+(100以上/HPF)を認めた。血圧106-56mmHg。平成19年1月22日検尿では尿蛋白2+、尿潜血3+(100以上/HPF)を認めた。血圧120-50mmHgであり、尿蛋白減少効果が認められなかったため、ロサルタンを増量して100mgの処方とした。平成19年2月26日のCcr値では53.8ml/min、一日尿蛋白量は0.418g/gCr/dayと尿蛋白量の減少は認められたが、尿潜血は3+(100以上/HPF)と不変でありsCr値は1.47mg/dlであった。平成19年8月6日の検尿では尿蛋白1+、尿潜血3+(50-99/HPF)であった。平成19年8月17日のCcr値は59.6ml/min、一日尿蛋白量は0.312g/gCr/dayとさらに減少が認められたが、尿潜血は3+(50-99/HPF)と不変でありsCr値は1.35mg/dlであった。平成20年2月25日のCcr値は64.0ml/min、一日尿蛋白量は0.138g/gCr/dayとさらに減少が認められ尿潜血も2+(30-49/HPF)と減少した。血圧108-68mmHg。sCr値は1.26mg/dlであった。平成20年5月12日の尿蛋白定性にて初めて陰性化した。平成20年8月11日のCcr値は69.5ml/min、一日尿蛋白量は0.052g/gCr/dayと減少が認められ、尿潜血も1+(10-19/HPF)と減少した。血圧は88-50mmHgと低下し、時期的にも真夏であり時に起立性低血圧症が認められた。sCr値は1.20mg/dlであった。平成21年2月16日のCcr値は68.1ml/min、一日尿蛋白量は0.055g/gCr/dayであり、尿潜血も±(10-19/HPF)と減少した。血圧116-50mmHg。sCr値は1.21mg/dlであった。平成21年4月13日の尿潜血定性は±(5-9/HPF)であった。さらに平成21年8月6日の尿潜血定性にて陰性化(1-4/HPF)した。平成21年8月10日のCcr値は69.0ml/min、一日尿蛋白量は0.062g/gCr/dayであり、尿潜血も陰性(1-4/HPF)であった。血圧84-42mmHg。sCr値は1.19mg/dlであった。この頃も真夏であったが起立性低血圧症は認められなかった。平成22年2月1日のCcr値は80.4ml/min、一日尿蛋白量は0.030g/gCr/dayであり、尿潜血も陰性(1-4/HPF)であった。血圧90-52mmHg。sCr値は1.26mg/dlであった。平成22年8月2日のCcr値は82.0ml/min、一日尿蛋白量は0.041g/gCr/dayであり、尿潜血も陰性(1-4/HPF)であった。sCr値は1.20mg/dlであった。血圧は96-52mmHgであったが低血圧症状は認められなかった(図1、2、3)。

考 察

本症例の特徴として、高血圧症および糖尿病は認められず、健診にて尿蛋白、尿潜血を指摘されかつ当科受診時には腎機能低下が認められたことがあげられた。そこで血圧の過度の低下に注意しながらロサルタンを50mg/日経口内服から開始し、その後100mg/日に増量し経過観察した。100mg/日の内服にしてから経過を追って尿蛋白、尿潜血の減少さらに陰性化と腎機能の改善が認められた。ロサルタン以外の薬剤はまったく使用しなかったため、この尿蛋白、尿潜血の陰性化とCcrからみた腎機能障害の改善は、純粋にロサルタンによる腎保護作用の結果と考えられた。

ロサルタンの腎保護作用についての臨床例からの報告として、sCr値が2.0mg/dl以上(2.2-5.5mg/dl)の高血圧症合併の患者8人(非糖尿病性糸球体腎炎患者6人、糖尿病性腎症1人、多発性嚢胞腎1人)にロサルタン25-50mg/日を経口投与し、1/sCr slopeが有意に減少し、かつこの改善は平均血圧値の変化と相関し、さらに3人で尿蛋白減少効果も認め、ロサルタンの腎不全の進行を遅らせる可能性があるとの報告(7)やサルコイドーシスに伴い進行性腎不全を合併した尿管間質性腎炎患者に、ステロイド剤の投与に引き続きロサルタンを投与し、腎機能障害の改善および正常化したとの報告(8)、sCr値が1.5mg/dl以下で1g/日以上尿蛋白を認めた70例を対象とし、ロサルタンの内服にて70%以上で尿蛋白減少効果を認めたという報告(9)、慢性腎不全症例でロサルタンの投与により腎不全の進行速度の著明な抑制、血圧のコントロールおよび尿蛋白の減少が見られたとの報告(10)がある。さらに千原らは、巣状糸球体硬化症に対して血圧140/90mmHg、sCr値1.3mg/dl、一日尿蛋白量1.0g/日、Ccr値58.3ml/minの患者に、低蛋白食に加えロサルタン50mg/日の単独内服投与で血圧の正常化(120/70mmHg)、尿蛋白0.2g/日と腎機能改善(sCr値1.1mg/dl、Ccr値84.8ml/min)を認めた症例を報告している(11)。

一般に、ARBが腎保護作用を発揮するためには、腎臓の血管平滑筋細胞や内皮細胞のみならず、糸球体構成細胞であるメサンギウム細胞やポドサイトなどにも作用する必要がある、これらの細胞周辺での薬物濃度がその効果発現に影響を及ぼす。またAng II type I受容体の発現は近位尿管細胞においても認められている(12)。さらに尿管間質領域の病変の進行についてもAng IIの関与が示唆され、これらの病変に対してもARBの投与にて改善したとの報告(13)がある。さらに¹⁴Cで放射ラベルしたそれぞれのARBをラットに経口投与した後に、最高血漿中濃度到達時点での腎臓/血漿中の放射濃度比の検討からイルベサルタンとならんでロサルタンが高い値を示した(14)。このことからロサルタンは投与後速やかに腎組織に移行し、血漿よりも高い濃度で腎臓の構成細胞に作用していることが推測される。現在いろいろなARB製剤が発売されているが、ARBによる腎保護作用には組織移行性やAT₁受容体を介さないそれぞれの薬物固有の作用が関与することにより、その効果の減弱や性質の違いが生じると考えられる。よって今回の症例の腎機能、血液生化学、検尿所見の改善は、ロサルタンの良好な腎組織移行性とAT₁受容体拮抗作用に基づく確実な腎保護作用の結果と考えられた。

結論：腎機能障害、蛋白尿、潜血尿を認めた非高血圧症性・非糖尿病性糸球体腎炎の症例に対して、ロサルタンが非常に腎所見の改善に有効であった。

文 献

1. Ruggenenti P, Pema A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. "Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia" (GISEN). *Kidney Int* 1998;53:1209-16.
2. 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. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;123:754-62.
3. The GIESEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). 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.
4. Ruggenenti P, Pema A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999;354:359-64.
5. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity in patients with diabetes in the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *The Lancet* 2002;359:1004-10.
6. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of Losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
7. Osawa H, Nakamura N, Shirato K, Nakamura M, Shimada M, Kumasaka R, et al. Losartan, an Angiotensin-Ⅱ receptor antagonist, retards the progression of advanced renal insufficiency. *Tohoku J. Exp. Med.* 2006;209:7-13.
8. 菅原俊之、大沢弘、貝塚満明、白戸研一、山辺英彰、奥村謙. アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬により腎機能が改善したサルコイドーシスに伴う尿細管間質性腎炎の1例. *腎と透析* 2001;50:786-9.
9. 小野英彦. 糸球体疾患におけるRAS抑制の意義. *ロサルタンの蛋白尿抑制効果と糸球体硬化およびTGF-β1との関係. 腎と透析* 2006;60:331-6.
10. 木山茂. 進行速度を大幅に抑制できた慢性腎不全の3例. *天草医学会誌* 2003;17:35-9.
11. 千原由佳菜、小野英彦、小野祐子、稲田英毅、上田善彦、藤盛孝博、他. 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. *日腎会誌* 2004;46:442-50.
12. Johnson RJ, Alpers CE, Yoshimura A, Lombardi D, Pritzl P, Floege J, et al. Renal injury from angiotensin Ⅱ-mediated hypertension. *Hypertension* 1992;19:464-74.
13. Ishidoya S, Morrissey J, McCracken R, Reyes A, Klahr S. Angiotensin Ⅱ receptor antagonist ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis caused by unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int* 1995;47:1285-94.
14. 高山文夫、斉藤郁、吉永智美、森田美津子、畑俊輔、江角凱夫、他. 新規アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬ロサルタンの体内動態(第1報):ラットにおける単回投与時の吸収、分布、代謝および排泄. *薬物動態* 1995;10:223-43.

英 文 抄 録

Case report

A case report of chronic glomerulonephritis with the improvement of urinalysis and renal function by long-acting angiotensin Ⅱ receptor antagonist, Losartan.

Kariwa-gun General Hospital, Internal Medicine, physician
Gen Kuramochi, Shin Hasegawa

Background: It is known that the renin-angiotensin system plays the important role for the progression of renal disease and, therefore, the interruption of the renin-angiotensin system by the angiotensin Ⅱ receptor antagonist slows the progression of renal disease. The angiotensin Ⅱ receptor antagonist is widely prescribed because of its renoprotective effects. We experienced one case that the angiotensin Ⅱ receptor antagonist was very effective for a chronic glomerulonephritis case, and reported it with bibliographic consideration.

Case: A 31-year-old male patient of normotensive and non-diabetic conditions showed proteinuria (1.609 g/gCr/day), hematuria (3+, 50-99/HPF), and renal dysfunction (sCr: 1.63mg/dl, Ccr: 51.7ml/min). He was prescribed the angiotensin Ⅱ receptor antagonist, losartan alone (50mg/day administration, later the oral dose was changed to 100mg/day). After that, the urinalysis findings were normalized (urinary protein: 0.041g/gCr/day, occult hematuria: -, 1-4/HPF), and the renal function was ameliorated (sCr: 1.20mg/dl, Ccr: 82.0ml/min).

Conclusion: Losartan conferred the significant renal benefits on the normotensive and non-diabetic patient with proteinuria, hematuria and renal dysfunction. This success is attributed to the well distribution in the renal tissue and the positive block of the action of angiotensin Ⅱ.

Key words: Losartan, Angiotensin Ⅱ receptor antagonist, chronic glomerulonephritis, improvement, case report, proteinuria, hematuria, renal function

表1 初診時検査所見

末梢血		生化学		血清学	
RBC	404x10 ⁴ /μl	TB	0.78mg/dl	CRP	0.05mg/dl
Hb	11.8g/dl	AST	16IU/l	RF	5IU/ml 以下
Ht	35.5%	ALT	13IU/l	ASO	25IU/m 以下
Plat	16.6x10 ⁴ /μl	ALP	153IU/l	IgA	320mg/dl
WBC	6500/μl	LDH	177IU/l	IgM	91mg/dl
		γ-GTP	16IU/l	IgG	1207mg/dl
検尿		CHE	167IU/l	C3	105mg/dl
蛋白	1.609g/gCr/day	CK	111IU/l	C4	26mg/dl
糖	-	AMY	159IU/l	CH50	48U/ml
潜血	3+	TG	120mg/dl	ANA	40倍未満
沈査		T-CHO	226mg/dl	MPO-ANCA	1.3EU 未満
RBC	50-99/HPF	HDL-C	64mg/dl		
WBC	1-4/HPF	LDL-C	128mg/dl		
		TP	7.2g/dl		
腎機能・電解質		alb	61.2%		
Ccr	51.7ml/min	α ₁	2.6%		
BUN	22.5mg/dl	α ₂	9.7%		
CRE	1.63mg/dl	β	10.2%		
UA	7.7mg/dl	γ	16.3%		
Na	137.4mEq/l	BS	90mg/dl		
K	4.8mEq/l	HbA1c	5.3%		
Cl	102.1mEq/l				
Ca	9.4mg/dl				
IP	3.8mg/dl				

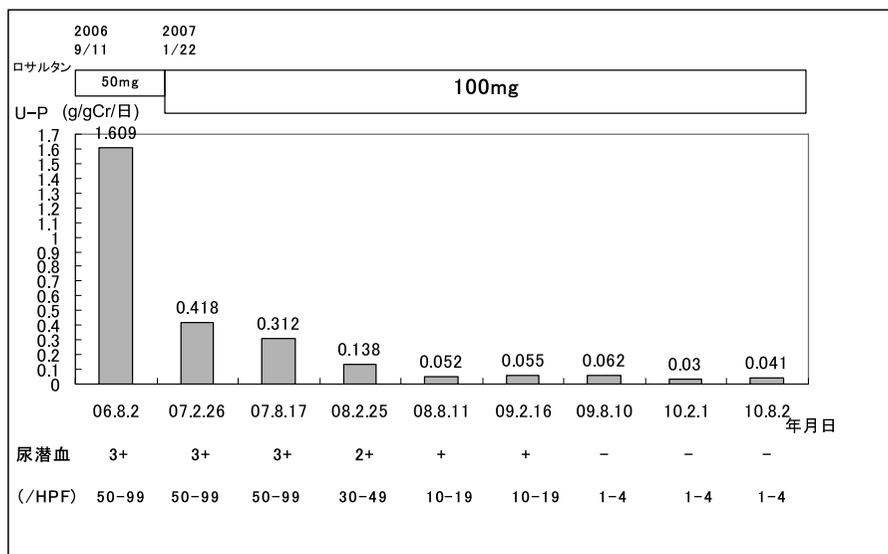


図1 検尿所見 (尿蛋白 (U-P)・尿潜血) の経時的変化

持続性アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ロサルタン)により尿所見の正常化と腎機能の改善が認められた慢性糸球体腎炎の1例

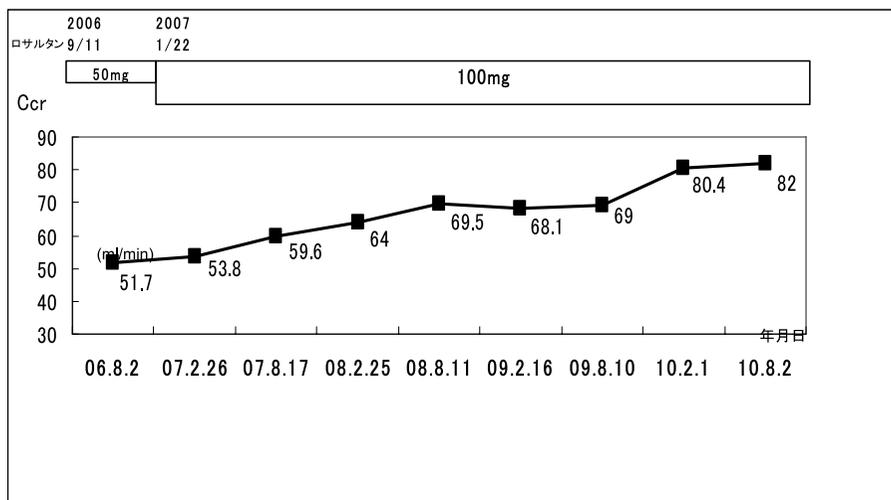


図2 クレアチンクリアランス (Ccr) 値の経時的変化

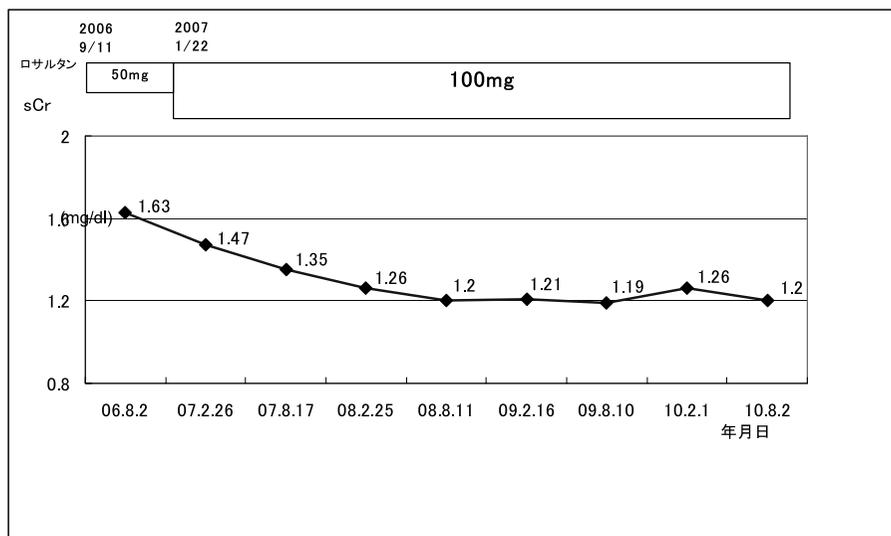


図3 血清クレアチニン (sCr) 値の経時的変化

2010/11/25 受付 (2011-13)