

膜性腎症に伴うループ利尿剤抵抗性浮腫と尿蛋白に対し肝腎排泄性アンジオテンシン変換酵素阻害剤(テモカプリル)が奏効した1例

武田敏也 白川喜一 野垣文昭 鎌田 正
陶山勝郎 小野孝彦 武曾恵理 篠山重威

A case of significant natriuresis and improvement of proteinuria by Temocapril, an ACE inhibitor with biliary excretion, in loop diuretics resistant edema in membranous nephropathy

Toshiya TAKEDA, Kiichi SHIRAKAWA, Fumiaki NOGAKI, Tadashi KAMATA, Katsuo SUYAMA, Takahiko ONO, Eri MUSO, and Shigetake SASAYAMA

Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

A 50-year-old man with WPW syndrome and chronic atrial fibrillation controlled by digoxin exhibited nephrotic syndrome due to membranous nephropathy in 1994. For massive edema resistant to loop diuretics, administration of 2 mg/day of Temocapril, an ACE inhibitor with biliary excretion, was started. It provided marked natriuresis and rapid improvement of massive anasarca. Moreover, 6 months later at the time of writing this report, nephrotic proteinuria has decreased and abnormally depressed Ccr level has elevated. For massive edema resistant to loop diuretics in nephrotic syndrome, Temocapril might bring about a beneficial effect possibly through the induction of natriuresis, which has been suppressed by the over-expression of angiotensin II in tubulointerstitium.

Jpn J Nephrol 1999 ; 41 : 813-817.

Key words : urinary Na excretion, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition, Temocapril, proteinuria, membranous nephropathy

緒 言

慢性腎疾患の病態の進展へのレニン-アンジオテンシン(RAS)系の関与は大きく、アンジオテンシンII(A II)は平滑筋の強力な収縮を介して末梢血管抵抗を増し、また、副腎に働きかけてアルドステロンを誘導し、腎ナトリウム再吸収亢進により全身血漿量増加をきたす。また、A IIはこれらの血圧上昇作用のみならず、腎局所にも多彩な作用を有する。すなわち、輸出細動脈の収縮による糸球体高血圧¹⁾の招来、近位尿管でのナトリウム再吸収の亢進作用のほか、メサンギウム細胞などの腎実質細胞を刺激して

増殖、基質増生を促す。さらにTNF α やMCP-1、RANTESなどの炎症性サイトカインやケモカインを誘導して局所の炎症病変の増悪をきたす。これらの作用を阻止するアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤の腎保護作用は近年広く認められており、糖尿病性腎症²⁾や慢性糸球体腎炎^{3,4)}に対して尿中蛋白排泄量を減少させ、腎機能の改善をきたす報告がなされている。この成績を受けて各種のACE阻害剤が開発されているが、いずれも腎排泄性で腎機能低下患者での使用に問題があった。最近開発された胆汁腎両排泄性であるテモカプリルはこれらの問題をきたしにくく、本剤特有の腎保護作用もあり注目されている。

今回、われわれは慢性心房細動に膜性腎症が合併し、ループ利尿剤抵抗性の浮腫をきたした症例にテモカプリルを併用した結果、著明な浮腫の改善と尿中蛋白排泄量の減少、腎機能改善を呈した 1 症例を経験したため報告する。

症 例

患 者：50 歳，男性

主 訴：浮腫，蛋白尿精査

既往歴：30 歳 WPW 症候群，高血圧，43 歳 心房細動，ケント束離断術

現病歴：1978 年に WPW 症候群と診断され，1991 年に心房細動の出現よりケント束離断術を施行。その後，心房細動は持続していたが，ジゴキシンの内服でコントロールは良好であった。1994 年 2 月に下腿浮腫と蛋白尿が出現し，同年 4 月に腎生検と治療目的で入院

入院時身体所見：身長 175 cm，体重 73 kg，体温 36.6 °C，血圧はニフェジピン，メチルドパの内服で 130/84 mmHg，脈拍 54 回/分 不整。胸部心雑音なし。下腿に浮腫を中等度認める。

入院時検査所見 (Table)：1 日 4.2 g の蛋白尿がみられ，低蛋白血症 (6.0 g/dl) と低アルブミン血症 (3.2 g/dl) を呈していた。血清クレアチニン 1.3 mg/dl，クレアチニン・クリアランス (Ccr) 75 ml/min と軽度の腎機能低下がみられ，尿濃縮能障害も認められた。血漿レニン活性，アルドステロン値は正常範囲内であった。心電図所見は心拍数 51 回/分の心房細動を呈し，胸部 X 線写真 (Fig. 1a) では心胸比 55% と拡大がみられたが，肺うっ血や胸水はなかった。心

Table. Laboratory findings on admission

Urinalysis		T-CHO	231 mg/dl
Protein	(2+)	UA	10.2 mg/dl
	4.2 g/day	BUN	19 mg/dl
Occult blood	(-)	Cre	1.3 mg/dl
Sediments		Serological study	
RBC	2~3/HPF	ASO	< 10 IU/l
WBC	0~1/HPF	CRP	0.1 mg/dl
Cast	(-)	RF	< 10 IU/l
β_2 MG	< 50 μ g/day	ANA	(-)
NAG	28.3 U/l	IgG	1,080 mg/dl
Peripheral blood		IgA	280 mg/dl
WBC	7,400/ μ l	IgM	273 mg/dl
RBC	572 $\times 10^4$ / μ l	C3	71.2 mg/dl
Hb	16.4 g/day	C4	35.1 mg/dl
Ht	48.2 %	CH50	40.0 mg/dl
Plt	18.2 $\times 10^4$ / μ l	Anti-DNA Ab	(-)
Blood coagulation test		HBsAg	(-)
PT	14.1 s	HCV Ab	(-)
APTT	52.9 s	CEA	1.1 ng/ml
Fibg	377 mg/dl	CA19-9	8 U/ml
D-Dimer	0.1 μ g/ml	CA125	14 U/ml
Blood chemistry		Endocrine test	
GOT	19 IU/l	Renin	0.39 ng/ml/h
GPT	20 IU/l	Aldosterone	100 pg/ml
LDH	416 IU/l	HANP	118 pg/ml
ALP	202 IU/l	Renal function	
Glu	98 mg/dl	Ccr	75 ml/min
TP	6.0 g/dl	PSP test	18 % (15 min)
ALB	3.2 g/dl		

エコー検査では長期間の心房細動による左房径が 47 mm と拡大がみられたが血栓はなかった。



Fig. 1.

- a : Chest X ray photograph on admission (April 1994) showing mild cardiomegaly (CTR 55 %).
 b : Chest X ray photograph on August 1997, when the patients showed massive edema with pleural effusion (CTR 54 %).

a|b

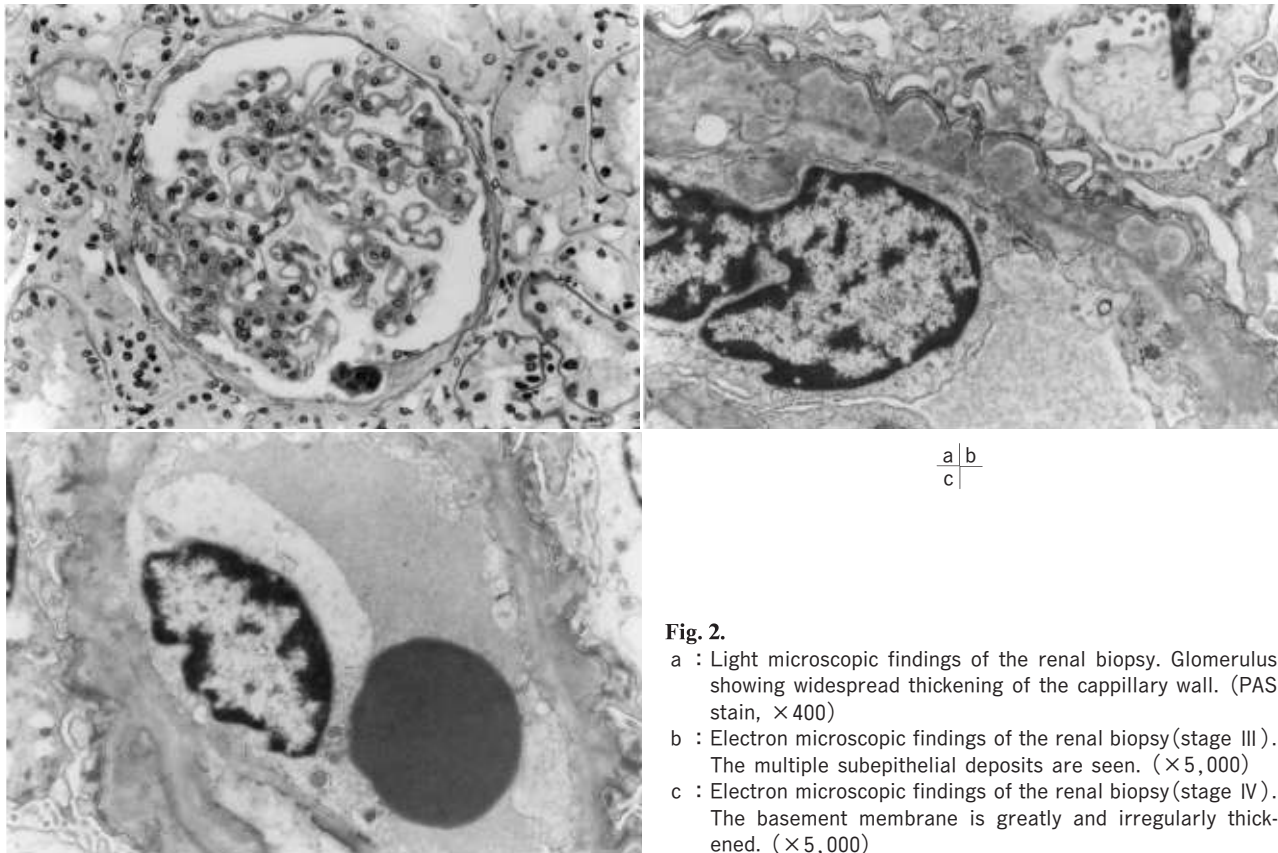


Fig. 2.

- a : Light microscopic findings of the renal biopsy. Glomerulus showing widespread thickening of the capillary wall. (PAS stain, $\times 400$)
- b : Electron microscopic findings of the renal biopsy (stage III). The multiple subepithelial deposits are seen. ($\times 5,000$)
- c : Electron microscopic findings of the renal biopsy (stage IV). The basement membrane is greatly and irregularly thickened. ($\times 5,000$)

腎生検所見：1994年5月2日に腎生検を施行した。光顕上観察した15個の糸球体はいずれも腫大し、毛細管係蹄壁の著明な肥厚が認められた(Fig. 2a)。糸球体に半月体形成はなかったが2個が完全硬化に陥り、癒着が5個、さらに1個は虚脱していた。メサンギウム細胞増殖や基質の拡大はなく、中等度の尿管萎縮と間質細胞浸潤、間質の線維化が認められた。小動脈は軽度の内膜肥厚を呈していた。

免疫蛍光染色にて微細顆粒状のIgG、C3d沈着が糸球体係蹄にびまん性に認められ、電子顕微鏡(Fig. 2b, c)による基底膜上皮下の高電子密度物質の沈着と基底膜肥厚所見より膜性腎症のstage III~IVと診断した。

臨床経過(Fig. 3)：腎生検所見よりステロイドに抵抗性の膜性腎症と考えられ、低蛋白食を中心とした食事療法と抗血小板・抗凝固療法を選択した。入院で下腿浮腫は軽減したが、1日尿中蛋白排泄量は5.0g前後で変化はなく、高血圧症の治療にはニフェジピン40mg/日とメチルドパ375mg/日を投与し、心房細動に対しジゴキシン0.25mg/日の内服とした。抗凝固療法の指標として、トロンボテストが40~50%にコントロールできたため同年5月27日に

退院とした。退院後、血圧のコントロールは120~130/70~80mmHgと良好であり、1日尿中蛋白排泄量は2~3gで中等度の下腿浮腫がみられたものの、体重の増加はなく利尿剤は不要であった。1996年4月頃から次第に浮腫が増強し、1日尿蛋白は5~6gと増加した。Fig. 1bの胸部X線写真から心不全の増悪と考えられず、膜性腎症による浮腫の増強と考え、1997年2月からフロセミド40mg/日の経口投与を開始した。尿量と尿中ナトリウム排泄量の増加がみられたが、尿中蛋白排泄量はむしろ増加し、浮腫の軽減も不良であった。そこで1997年11月からテモカプリル2mgの投与を開始した結果、著明に尿量、尿中ナトリウム排泄量の増加がみられ浮腫が急速に軽減した。一方、1日尿中蛋白排泄量も減少し、その後約半年で1g前後となりCcrも上昇した。

考 察

ネフローゼ症候群におけるループ利尿剤抵抗性の浮腫はしばしば経験され、治療に苦慮する。本症における難治性浮腫の発症機序は以下のように考えられる。①低アルブ

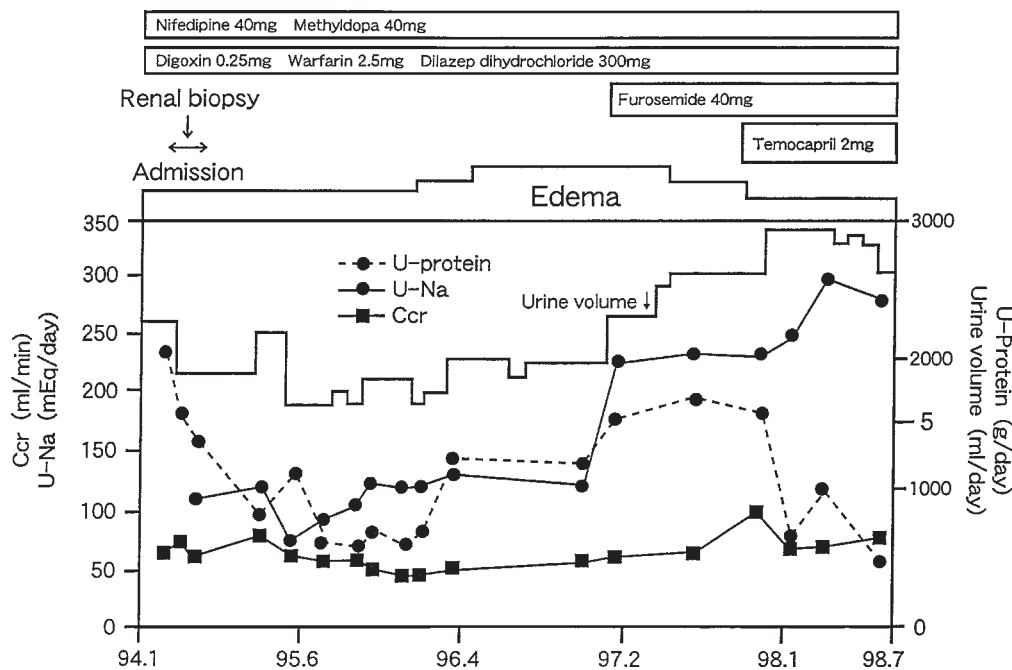


Fig. 3. Clinical course of the patient

ミン血症後の血管内膠質浸透圧低下による間質への細胞外液の移行, ②心房細動による機能低下, ③腎血流量低下によるレニンの上昇などである。この状態でフロセミドを投与すると一時的に利尿はつくが, さらに RAS 系が刺激⁹⁾され, 前述した A II のもつ各種の腎への作用が増強したと考えられた。とりわけ近位尿細管への直接作用および高アルドステロン血症による遠位尿細管を介する機序による Na 貯留と, 糸球体輸出動脈収縮⁶⁾による糸球体高血圧がもたらす蛋白尿増加がさらに浮腫を増加させた可能性が示唆された。ここへテモカプリルを投与すると増強した A II の産生が抑制され, Na 排泄を伴う利尿をもたらす浮腫が改善し, さらに糸球体輸出動脈は弛緩し, 糸球体内圧の減少により蛋白尿を減少させたと考えられた。本症例では更なるテモカプリルの増量も考えられたが, 投与後の浮腫減少作用は 2 mg で急速にもたらされ, 患者の QOL は著明に改善し, 血圧の上昇は認められなかったため, 本用量で経過観察したところ約半年後に尿蛋白も減少し, 更なる増量は不要であった。高アルドステロン症に対しアルダクトンの投与も考慮したが, 本剤には尿蛋白減少作用の報告がなく, ACE 阻害剤の投与を最初に行うこととした。結果的に抗アルドステロン作用および尿蛋白改善作用が本剤のみで可能であった。

膜性腎症は自然寛解⁷⁾する例が多く, ステロイドなどの薬剤の有効性についての統一された見解はなく⁸⁾, Daniel

ら⁹⁾は膜性腎症 158 人の無作為比較試験で 6 カ月間ステロイド剤を投与した結果, 有効性はみられなかったと報告している。本症例の膜性腎症に対してステロイド治療も検討されたが, ①当初, 蛋白尿が 3.5 g/日以下でネフローゼ症候群でなかったことや, ②電顕所見で Churg の IV 型と advanced stage の膜性腎症と考えられステロイド治療反応性が期待されにくかったことより, ステロイド治療は行わなかった。

Rostoker ら¹⁰⁾は ACE 阻害薬で膜性腎症の長期予後を改善したと報告しているが, 本症例の長期的な ACE 阻害による Ccr 改善と蛋白尿の軽減については, A II の炎症細胞誘発や細胞増殖, 細胞外基質産生亢進などの直接作用を抑制したのみならず, 各種炎症性サイトカイン¹¹⁾を含む尿蛋白そのものによる尿細管での RAS 系の亢進¹²⁾を抑制したことで, これによる間質病変の改善も含めて組織修復につながった可能性が高い。したがって, 高カリウム血症や急速な腎機能の悪化がないかぎり, 浮腫を伴うネフローゼ症候群を呈する腎病変には腎保護作用, 蛋白尿減少作用, 浮腫の改善を期待して長期的な ACE 阻害剤の使用を検討すべきであると考えられた。

これまでに開発された多くの ACE 阻害剤が腎排泄型であるのに対し, テモカプリルは胆汁腎排泄型であり, 本剤を健常人に投与したところ, 投与後 48 時間までに薬物の 17~24%が尿中, 36~44%が糞中へ排泄されている¹³⁾。ま

た、腎機能が軽度から中等度低下している高血圧患者でも、その血中濃度の上昇は同様であり投与量の調節は不要であった¹⁴⁾。陶山ら¹⁵⁾はネフローゼラットモデルを用いて、同等の降圧効果を有する高用量と降圧効果を示さない低用量のエナラプリルとテモカプリルを投与し、血圧、蛋白尿、尿中ナトリウム排泄量の変化を検討した。その結果、高用量では両剤は血圧、蛋白尿、腎組織障害は同様に改善したが、尿中ナトリウム排泄量はテモカプリルが特異的に増加させ Ccr を著明に改善した。さらに全身血圧低下を示さない低用量で両剤間の差は著明となった。最近 Largo ら¹²⁾のラットにおける報告では、蛋白負荷により大量の蛋白尿を排泄するラットで ACE が近位尿細管の brush border に発現したとされ、これがヒトでも起こっているとすれば胆汁排泄性のテモカプリルでは尿腔に排泄される割合は少なく、A II の管腔側での働きを抑制するには不利なはずである。むしろテモカプリルの ACE 分子との特異的に強い結合¹⁵⁾によるところが大きいのかも知れない。いずれにしても尿細管周囲での血流に分布した A II へは本剤が有効に働く可能性があり、RAS 亢進により虚血に陥っている腎局所での血流回復に特異的に有効に作用したことが強く示唆された。

結 語

膜性腎症に伴うループ利尿剤抵抗性の浮腫と蛋白尿に対し、肝腎排泄の ACE 阻害剤であるテモカプリルは上昇した RAS 系による A II の過剰な働きを近位尿細管の管腔および血管側の両側より抑制してナトリウム利尿を促し、急速な浮腫の改善をもたらしたと考えられた。また、長期的には蛋白尿の減少と腎機能の改善をもたらし、蛋白尿を呈して浮腫のコントロールに苦慮する症例に有効かつ安全な治療薬であると考えられた。

文 献

1. Myers BD, Nelson RG, Tan M, Beck GJ, Bennett PH, Knowler WC, Blouch K, Mitch WE. Progression of overt nephropathy in non-insulin-dependent diabetes. *Kidney Int* 1995 ; 47 : 1781-9.
2. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitor on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1456-62.
3. Kamper AL, Strandgaard S, Leyssac PP. Effect of enalapril on the progression of chronic renal failure. *Am J Hypertens* 1992 ; 5 : 423-30.
4. Hannedouche T, Landais P, Goldfarb B, Esper NE, Fournier A, Godin M, Durand D, Chanard J, Mignon F, Suc JM, Grunfeld JP. Randomized controlled trial of enalapril and β -blockers in non-diabetic chronic renal failure. *BMJ* 1994 ; 309 : 833-7.
5. Modena B, Holmer S, Eckardt KU, Schrickler K, Riegger G, Kaissling B, Kurtz A. Furosemide stimulates renin expression in the kidneys of salt-supplemented rats. *Pflugers Arch* 1993 ; 424 : 403-9.
6. Iwatsubo H, Nagano M, Sakai T, Kumamoto K, Morita R, Higaki J, Ogihara T, Hata T. Converting enzyme inhibitor improves forearm reactive hyperemia in essential hypertension. *Hypertension* 1997 ; 29 : 286-90.
7. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, Mecca G, Bertani T, Garattini S, Remuzzi G. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 85-9.
8. Pollak VE. Treatment of membranous glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1992 ; 19 : 68-71.
9. Daniel CC, Terry D, Janet R, Edward C, Carl C, Richard C, Susan R. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 210-5.
10. Rostoker G, Maadi A, Remy P, Lang P, Lagrue G, Weil B. Low-dose angiotensin-converting-enzyme inhibitor captopril to reduce proteinuria in adult idiopathic membranous nephropathy : a prospective study of longterm treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1995 ; 10 : 25-9.
11. Monteiro AS, Coimbra TM, Costa RS, Baroni EA. Urinary transforming growth factor- β (TGF- β) excretion and renal production of TGF- β in rats with subtotal renal ablation : effect of enalapril and nifedipine. *Nephron* 1998 ; 78 : 302-9.
12. Largo R, Gomes-Garre D, Sota K, Marron B, Balanco J, Gazapo RM, Plaza JJ, Egido J. Angiotensin-converting enzyme is upregulated in the proximal tubules of rats with intense proteinuria. *Hypertension* 1999 ; 33 : 732-9.
13. Suzuki H, Kawaratani T, Shioya H, Uji Y, Saruta T. Study on pharmacokinetics of a new biliary excreted oral angiotensin converting enzyme inhibitor, temocapril (CS-622), in humans. *Biopharm Drug Dispos* 1993 ; 14 : 41-50.
14. Suyama K, Sakurai M, Kawamura T, Kamata T, Oyama A, Muso E, Sasayama S. Specific protective effect on malignant FGS lesion of lipophilic ACE inhibitor (Temocapril) by blocking local renin-angiotensin system (RAS). (abstract) *J Am Soc Nephrol* 1996 : 1747.
15. Koike H, Yanagisawa H, Ikeda T, Manabe S, Ishikawa S, Kawahara T. Temocapril (CS-622), a novel angiotensin converting enzyme inhibitor. *Ann Rep Sankyo Res Lab* 1992 ; 44 : 1-81.