正常腎機能患者におけるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の血清尿酸値への影響

齋藤 誠^{*1} 河合 実^{*1} 小林 優子^{*1} 安部 晴彦^{*2}
是恒 之宏^{*2} 恵谷 秀紀^{*3} 北村 良雄^{*1} 赤野 威彦^{*1}

(受付: 2002 年 6 月 26 日)

Uricosuric Effects of Angiotensin II Receptor Antagonists in the Patients With Normal Renal Function

Makoto SAITO^{*1} Minoru KAWAI^{*1} Yuko KOBAYASHI^{*1}
Haruhiko ABE^{*2} Yukihiro KORETSUNE^{*2} Hideki ETANI^{*3}
Yoshio KITAMURA^{*1} and Takehiko AKANO^{*1}

^{*1} Division of Pharmacy, Osaka National Hospital
2-1-14 Hoenzaka, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 540-0006, Japan

^{*2} Cardiovascular Division, Osaka National Hospital

^{*3} Division of Internal Medicine, Osaka National Hospital

The effects of angiotensin II type 1 receptor antagonists on serum uric acid (UA) levels were retrospectively examined between December, 1998 and December, 2001 in patients who received 50 mg losartan potassium (LOS) or 8 mg candesartan cilexetil (CAN) per day for 12 months without any change in the prescription over 12 months after initiation of administration. Serum creatinine level at baseline was below 1.2 mg/dL.

Patients having a pretreatment level of serum UA within the normal range ($UA \leq 7.0$ mg/dL) and receiving LOS were arbitrarily assigned as NLOS ($n=34$) and those exceeding the normal range, as HLOS ($n=24$). Similarly, NCAN ($n=35$) and HCAN ($n=30$) were assigned, respectively.

In all NLOS, HLOS, NCAN and HCAN groups, no change was observed in urea nitrogen or serum creatinine level at 12 months after administration of the drugs. The serum UA level was decreased significantly after administration in HLOS group, whereas no significant change was noted in NLOS group. Although the serum UA level was increased significantly at 12 months as compared with the pretreatment value in NCAN group, the levels remained within the normal range. The serum UA levels stayed within the normal range in HCAN group.

Among those who were treated with LOS at a dose of 50 mg per day, serum uric acid levels 12 months after administration showed no change as compared with the pretreatment values in patients with normal renal function and $UA \leq 7.0$ mg/dL. Further, the serum uric acid levels after 12 months significantly decreased to 7.0 mg/dL or below as compared with the pretreatment values in patients with $UA > 7.0$ mg/dL. These results might be attributed to the lowering effect of LOS.

This retrospective study suggested that LOS has a lowering effect on serum uric acid levels in patients with hyperuricacidemia but CAN has no such effect.

Key words : angiotensin II receptor antagonist, losartan potassium, candesartan cilexetil, uricosuric effect

^{*1} 国立大阪病院薬剤科 〒540-0006 大阪市中央区法円坂 2-1-14

^{*2} 国立大阪病院循環器内科 ^{*3} 大阪国立病院総合内科

Table 1 患者背景

	gender	age		before medication	12 months after	p value
NLOS	m=14, f=20	62.5±11.6	BUN	16.4±4.7	18.0±5.6	N. S.
			Scr	0.77±0.18	0.81±0.23	N. S.
HLOS	m=12, f=12	62.2±11.0	BUN	15.9±5.5	17.7±6.6	N. S.
			Scr	0.77±0.14	0.80±0.17	N. S.
NCAN	m=12, f=23	65.4±11.0	BUN	15.0±3.4	15.9±4.2	N. S.
			Scr	0.75±0.14	0.79±0.19	N. S.
HCAN	m=16, f=14	65.2±9.9	BUN	15.5±4.1	16.7±5.0	N. S.
			Scr	0.81±0.19	0.90±0.25	N. S.

mg/dL, Mean±S.D., Paired *t*-test, N. S.: not significant, *p*<0.05, m: male, f: female

NLOS群 (投与前の血清尿酸値が7.0 mg/dL 以下で losartan の投与を受けている患者)

HLOS群 (投与前の血清尿酸値が7.0 mg/dL を超え losartan の投与を受けている患者)

NCAN群 (投与前の血清尿酸値が7.0 mg/dL 以下で candesartan の投与を受けている患者)

HCAN群 (投与前の血清尿酸値が7.0 mg/dL を超え candesartan の投与を受けている患者)

緒 言

高尿酸血症は高血圧症、高脂血症、耐糖能異常など生活習慣病を高率かつ同時に複数合併することが知られており¹⁾、高尿酸血症を multiple risk factor syndrome に加えるかどうかが論議されている。とくに高血圧症と高尿酸血症の合併は、心血管障害の発症する危険性を高めるばかりでなく、腎機能にも悪影響を及ぼすことが推定される。アンジオテンシンII (AII) 受容体拮抗薬は、その薬理作用から降圧目的だけでなく、心、腎などの各臓器保護を目的として繁用されるようになった。AII 受容体拮抗薬の中では、losartan が尿酸排泄促進作用を有することが報告されている²⁻⁴⁾。我々は正常腎機能患者に、AII 受容体拮抗薬を投与した場合の血清尿酸値の変化を retrospective に検討したので報告する。

対 象

国立大阪病院を受診中の患者で、1998年12月から2001年12月までの期間中に losartan potassium (ニューロタン®、以下 LOS) 1日50 mg または candesartan cilexetil (プロプレス®、以下 CAN) 1日8 mg の投与を受け、投与開始から12カ月間処方変更がなく、投与開始時の血清クレアチニン (Scr) 値が1.2 mg/dL 未満の症例を解析対象とした。ただし、allopurinol, benzbromarone などの高尿酸血症治療薬またはサイアザイド系やループ利尿剤など、明らかに血清尿酸値に影響を及ぼす薬剤の投与を受けている患者は除外した。

方 法

LOS または CAN の投与前、投与3カ月後、投与12カ月後の血清尿酸値および対象患者の合併症を調査した。投与前の血清尿酸値が正常域 (UA≤7.0 mg/dL) で LOS の投与を受けている患者を NLOS 群、正常域の上限を超えている患者を HLOS 群、同様に CAN の場合は NCAN 群、HCAN 群とした。糖尿病を合併している患者を NLOS (DM), HLOS (DM), NCAN (DM), HCAN (DM) とした。NLOS, HLOS, NCAN, HCAN および NLOS (DM), HLOS (DM), NCAN (DM), HCAN (DM) の各群の投与前と投与3カ月後および投与12カ月後の尿素窒素 (BUN), Scr の比較、群内における各指標の有意性是对応のある *t* 検定で検討し、有意水準は5%とした。数値は平均値±標準偏差で表記した。

結 果

解析対象患者は123名で、その内訳は LOS 投与患者は58名 (男性26名、女性32名、平均年齢62.3±11.3, 30~88歳)、CAN 投与患者は65名 (男性28名、女性37名、平均年齢65.3±9.6, 41~80歳) であった。NLOS, HLOS, NCAN, HCAN のすべての群において、投与前と投与12カ月後の BUN, Scr に変化はなかった。患者背景を Table 1 に示す。

NLOS 群の投与12カ月後の血清尿酸値は、投与前に比べ有意な変化は認められなかったが、HLOS 群では7.0 mg/dL 以下まで有意に低下した。NCAN 群の投与12カ月後の血清尿酸値は、投与前に比べ有意に上昇したが、正常範囲内であった。HCAN 群では

Fig. 1 Losartan potassium, candesartan cilexetil
投与前, 3カ月後, 12カ月後の尿酸値の変化

有意な変化は認められなかった (Fig. 1).

NLOS 群, HLOS 群はすべて高血圧を有していたが, NCAN 4名, HCAN 4名は高血圧症ではなかった (Fig. 2). 高血圧症ではない NCAN 4名, HCAN 4名の各血清尿酸値の平均値は, 12カ月後で上昇傾向を示した (Fig. 3).

糖尿病を合併している患者は, NLOS (DM) 15名, HLOS (DM) 12名, NCAN (DM) 11名, HCAN (DM) 9名で, 各群の投与前と投与12カ月後の BUN, Scr に有意な変化はなかった. 患者背景を Table 2 に示す.

NLOS (DM) 群の投与12カ月後の血清尿酸値は, 投与前に比べ有意な変化は認められなかったが, HLOS (DM) 群では7.0 mg/dL 以下まで有意に低下した. NCAN 群 (DM) の投与12カ月後の血清尿酸値は, 投与前に比べ上昇傾向を示したが, 正常範囲内であった. HCAN (DM) 群では有意な変化は認め

NLOS 群 (n=34, 投与前の血清尿酸値が7.0 mg/dL 以下で losartan の投与を受けている患者)

HLOS 群 (n=24, 投与前の血清尿酸値が7.0 mg/dL を超え losartan の投与を受けている患者)

NCAN 群 (n=35, 投与前の血清尿酸値が7.0 mg/dL 以下で candesartan の投与を受けている患者)

HCAN 群 (n=30, 投与前の血清尿酸値が7.0 mg/dL を超え candesartan の投与を受けている患者)

(): 延べ疾患数

Fig. 2 合併症の割合

Af: 心房細動, AP: 狭心症, AR: 大動脈弁閉鎖不全, ASO: 閉塞性動脈硬化症, CHF: 慢性心不全, DAA: 解離性大動脈瘤, DM: 糖尿病, HLP: 高脂血症, HT: 高血圧症, hypothyroid: 甲状腺機能低下症, MR: 僧帽弁閉鎖不全症, MSR: 僧帽弁狭窄症兼閉鎖不全症, OCI: 陳旧性脳梗塞, OMI: 陳旧性心筋梗塞, SSS: 洞機能不全症候群

られなかった (Fig. 3).

考 察

高尿酸血症は心血管系イベントの危険因子の1つと考えられ, Worksite study によれば高血圧症患者において血清尿酸値が1 mg/dL 上昇するリスクは, 収縮期血圧が10 mmHg, あるいは血清コレステロール値が20 mg/dL 上昇するリスクと同等であると報告している⁵⁾. 本態性高血圧症に合併する高尿酸血症の原

Fig. 3 糖尿病を合併した患者の losartan potassium, candesartan cilexetil 投与前, 3 カ月後, 12 カ月後の血清尿酸値の変化および高血圧症を合併していない 8 例の血清尿酸値の変化

Table 2 糖尿病を合併している患者背景

	gender	age		before medication	12 months after	<i>p</i> value
NLOS (DM)	m=6, f=9	60.2 $\pm$ 8.2	BUN	14.7 $\pm$ 3.3	15.9 $\pm$ 4.3	N. S.
			Scr	0.70 $\pm$ 0.16	0.73 $\pm$ 0.18	N. S.
HLOS (DM)	m=6, f=6	62.6 $\pm$ 8.2	BUN	17.3 $\pm$ 4.7	19.8 $\pm$ 7.7	N. S.
			Scr	0.77 $\pm$ 0.12	0.81 $\pm$ 0.16	N. S.
NCAN (DM)	m=4, f=7	62.7 $\pm$ 7.6	BUN	16.0 $\pm$ 3.4	15.1 $\pm$ 4.2	N. S.
			Scr	0.73 $\pm$ 0.20	0.85 $\pm$ 0.25	N. S.
HCAN (DM)	m=5, f=4	67.2 $\pm$ 8.8	BUN	14.3 $\pm$ 1.9	16.3 $\pm$ 4.6	N. S.
			Scr	0.80 $\pm$ 0.19	0.86 $\pm$ 0.26	N. S.

mg/dL, Mean $\pm$ S.D., Paired *t*-test, N. S.: not significant, $p < 0.05$, m: male, f: female

NLOS (DM) 群 (投与前の血清尿酸値が 7.0 mg/dL 以下で losartan の投与を受け, 糖尿病を合併している患者)

HLOS (DM) 群 (投与前の血清尿酸値が 7.0 mg/dL を超え losartan の投与を受け, 糖尿病を合併している患者)

NCAN (DM) 群 (投与前の血清尿酸値が 7.0 mg/dL 以下で candesartan の投与を受け, 糖尿病を合併している患者)

HCAN (DM) 群 (投与前の血清尿酸値が 7.0 mg/dL を超え candesartan の投与を受け, 糖尿病を合併している患者)

因として尿酸排泄低下が重要であると考えられてきたが⁶⁾, 近年になり, 近位尿細管における尿酸の分泌低下は乳酸や β -ヒドロキシ酪酸塩, アセト酪酸塩などの有機酸により, 陰イオン交換輸送システムが阻害されるためであることがわかってきた。さらに, 高血圧によって引き起こされた微小血管障害による虚血は, アデノシントリフォスフェート (ATP) の破壊によって増加したアデノシンやヒポキサンチンなどの基質を

増加させ, キサンチンオキシダーゼの作用を介して尿酸生成の増加をもたらすことが解明されつつある⁷⁾。

LOS は AII 受容体に特異的な拮抗薬であり⁸⁾, AII 受容体拮抗作用による持続的な降圧作用を示し, AII 刺激による昇圧反応やアルドステロン分泌・産生亢進の抑制作用⁹⁾を有することが確認されている。LOS は生体内でチトクローム P450 によって酸化を受け, 未変化体以上に AII 受容体拮抗作用が強いカルボン酸代

謝物である EXP-3174 となる。本薬の強力かつ持続的な降圧効果は、LOS 未変化体と EXP-3174 の双方が寄与していると考えられている¹⁰⁾。また、LOS は強力な尿酸排泄作用を有していることが確認されており²⁾、その作用機序はヒト腎臓の近位尿細管刷子緑膜小包において尿酸陰イオン交換輸送系を抑制し³⁾、腎近位尿細管における尿酸の再吸収を抑制するためであることが推定されている⁴⁾。吉永ら¹¹⁾は $1.2 \leq \text{Scr} \leq 4.0 \text{ mg/dL}$ を示す本態性高血圧症または腎生検、尿検査などにより確定された腎実質性高血圧症で、 $\text{Scr} \leq 4.0 \text{ mg/dL}$ の患者に対し LOS を 1 日最大 100 mg を最大 10 週間投与した結果、24 名の血清尿酸値は観察期 $6.3 \pm 1.6 \text{ mg/dL}$ 、治療期 $6.1 \pm 1.5 \text{ mg/dL}$ と有意な変化は認められなかったと報告しているが、血清尿酸値による層別結果は不明である。浜田ら¹²⁾は LOS (50 mg) を 19 例の患者に投与し、投与前と投与 1~2 カ月後の血清尿酸値を測定した結果、血清尿酸値は $6.5 \pm 1.3 \text{ mg/dL}$ から $5.8 \pm 1.3 \text{ mg/dL}$ へ有意に低下し、約半数例において投与前比 1.0 mg/dL 以上の低下を認めたことは、心血管系イベントの危険因子の軽減に十分に寄与するものであると報告している。我々の調査では、3 カ月後の NLOS 群の血清尿酸値は上昇傾向を示したものの、有意な変化がなかったという点において吉永らの報告と一致する。HLOS 群の投与 3 カ月後の血清尿酸値は、浜田らの報告と異なり低下しなかったが、投与 12 カ月後の血清尿酸値は有意に低下したことから、LOS の血清尿酸値低下作用が確認できた。本検討で血清尿酸値低下作用が認められたことは、anion である尿酸がurate/anion exchanger によって尿細管細胞内に取り込まれ、側底膜に存在する potential-driven pathway (膜電位による輸送系) によって間質に輸送されるとの考え¹³⁾に基づき、LOS がurate/anion exchanger を阻害する機序により尿酸排泄作用を有するという Edwards ら¹⁴⁾の報告と合致する。しかし、今回我々が調査した NLOS 群の血清尿酸値が有意に低下しなかった理由についてはいまだ説明されておらず、高値の血清尿酸値は低下させるが正常範囲内の血清尿酸値には影響を及ぼさないのかについて、引き続き NLOS 群の血清尿酸値の投与 12 カ月以降の変化を調査する必要があると考える。

次に、CAN はベンズイミダゾール骨格を持ち、7 位にカルボキシル基を有する経口投与可能な非ペプチド性のエステル型プロドラッグであり、経口投与後は生体内で活性の高い candesartan に変換される¹⁵⁾。

McClellan ら¹⁶⁾、Kawabata ら¹⁷⁾、Ise ら¹⁸⁾の報告によれば、CAN は尿酸の排泄に影響を及ぼすことはなく、CAN を 1 日 8 mg または 16 mg を内服した試験結果¹⁹⁾では、低カリウム血症および高尿酸血症は認められなかったと述べている。Malmqvist ら²⁰⁾は CAN と enalapril または hydrochlorothiazide (HCTZ) の無作為割り付け二重盲検比較試験において、enalapril 10 mg 群、HCTZ 12.5 mg 群、CAN 8 mg を 6 週間投与し、拡張期血圧が 90 mmHg 以上の場合、CAN 16 mg をさらに 6 週間投与した結果、HCTZ 群の血清尿酸値は CAN 群と比較して有意に上昇し、CAN 群の血清尿酸値に変化は認められなかったと報告している。伊勢ら²¹⁾は 1 日最大 8 mg を 6 カ月間投与した症例において、投与 2 週間後の血清尿酸値は低下傾向を示したものの、明らかな尿酸排泄促進作用はみられなかったと報告している。このように、ヒトでの CAN の血清尿酸値低下作用が明らかに認められたとする報告はなく、我々の調査でも投与 3 カ月後の NCAN 群、HCAN 群は両群とも投与前と比較して有意な変化はなく、Malmqvist ら、伊勢らの報告と一致する。投与 12 カ月後の血清尿酸値は NCAN 群で有意に上昇し、HCAN 群では有意な変化は認められなかったことから、CAN に血清尿酸値低下作用はないと考えられる。

一方、2 型糖尿病患者を対象とした RENAAL²²⁾大規模試験では、ARB によって primary end point である Scr が 2 倍になるリスクおよび末期腎不全に至るリスクに加え、心不全による初回入院のリスクの低下が報告されている。我々の調査でも、NLOS、HLOS、NCAN、HCAN の各群、糖尿病を合併する NLOS (DM)、HLOS (DM)、NCAN (DM)、HCAN (DM) の各群とも、投与 12 カ月後の Scr が投与前の 2 倍になることはなかった。NLOS (DM) 群の投与 12 カ月後の血清尿酸値は、投与前に比べ有意な変化は認められなかったが、HLOS (DM) 群の投与 12 カ月後の血清尿酸値は投与前に比べ 7.0 mg/dL 以下まで有意に低下したことは、LOS の血清尿酸値低下作用は糖尿病患者に対しても有効であると考えられる。NCAN (DM) 群および HCAN (DM) 群の投与 12 カ月後の血清尿酸値は、投与前に比べ有意な変化は認められず、糖尿病患者に対して血清尿酸値低下作用は期待できなかった。NCAN (DM) 群の血清尿酸値は、投与 12 カ月後で上昇傾向が認められるが、正常範囲内であり、今後の動向を引き続き経過観察する必要がある。

高血圧症を合併していない8例（NCAN群4例，HCAN群4例）は，高脂血症または糖尿病を合併していたが，今回の調査では症例数が少ないため，各合併症と血清尿酸値の変化について明らかにすることはできなかった。8例の血清尿酸値の変化を追跡するとともに，合併症と血清尿酸値との因果関係についても検討していきたい。

腎機能が正常でかつ血清尿酸値が正常域の上限を超えている患者にLOS 1日50 mg投与した結果，12ヵ月後の血清尿酸値が有意に低下したことはLOSの血清尿酸値低下作用によるものと考えられ，高尿酸血症と高血圧症を合併する患者には合理的な薬剤である。CANの尿酸排泄作用は明らかではないが，我々の調査ではCANの血清尿酸値低下作用は認められなかった。今回の調査は，retrospectiveに行ったため十分なデータ収集が行えず，life styleの改善，体重，アルコール摂取量の変化，高脂血症または糖尿病などの合併症と血清尿酸値との関係をprospectiveに調査する必要があると考える。

文 献

- 細谷龍男. 高尿酸血症の合併症. *Medical Practice* 1999; **16**: 1080-98.
- Nakashima M, Uematsu T, Kosuge T, Kanamaru M. Pilot study of uricosuric effect of DuP-753, a new angiotensin II receptor antagonist, in health subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; **42**: 333-5.
- Roch-Ramel F, Werner D, Guisan B. Urate transport in brush-border membrane of human kidney. *Am J Physiol* 1994; **266**: F797-805.
- Burnier M, Roch-Ramel F, Brunner HR. Renal effects of angiotensin II receptor blockade in normotensive subjects. *Kidney Int* 1996; **49**: 1787-90.
- Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertens* 1999; **34**: 144-50.
- Breckenridge A. Hypertension and hyperuricemia. *Lancet* 1966; **1**: 15-8.
- Roch-Ramel F, Guisan B, Diezi J. Effect of uricosuric and antiuricosuric agents on urate transport in human brush-border membrane vesicles. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; **280**: 839-45.
- Chiu AT, McCall DE, Price WA, Wong PC, Carini DJ, Duncia JV, Wexler RR, Yoo SE, Johnson AL, Timmermans PB. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. VII. Cellular and biochemical pharmacology of DuP753, an orally active antihypertensive agent. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; **252**: 711-8.
- 吉永馨. アンジオテンシン受容体拮抗薬の相互作用と副作用. *日本臨牀* 1999; **57**: 194-7.
- Wong PC, Price WA Jr, Chiu AT, Duncia JV, Carini DJ, Wexler RR, Johnson AL, Timmermans PB. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. XI. Pharmacology of EXP 3174: an active metabolite of DuP753, an orally active antihypertensive agent. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; **255**: 211-7.
- 吉永馨, 猿田享男, 飯村攻ほか. 腎障害を伴う高血圧症に対するMK954 (losartan potassium) の臨床的有用性の検討. *臨床医薬* 1994; **10**: 103-22.
- 浜田紀宏, 松原剛一, 園山一彦ほか. アンジオテンシン受容体拮抗薬による高血圧患者のリスクファクタ軽減—ロサルタンとカンデサルタンとの比較検討—. 第35回日本痛風・核酸代謝学会総会, 2002; **72**: 72.
- Polkowski CA, Grassl SM. Uric acid transport in rat renal basolateral membrane vesicle. *Biochim Biophys Acta* 1993; **1146**: 145-52.
- Edwards RM, Trizna W, Stack EJ, Weinstock J. Interaction of nonpeptide angiotensin II receptor antagonists with the transporter in rat renal brush-border membranes. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; **276**(1): 125-9.
- Inada Y, Wada T, Shibouta Y, et al. Antihypertensive effects of a highly potent and long-acting angiotensin II subtype-1 receptor antagonist, (±)-1-(cyclohexyloxycarbonyloxy) ethyl 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylate (TCV-116), in various hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; **268**: 1540-7.
- MacLellan KJ, Goa KL. Candesartan cilexetil, a review of its use in essential hypertension. *Drugs* 1998; **56**: 847-69.
- Kawabata M, Takabatake T, Ohta H, Nakamura S, Hara H, Ohta K, Takakuwa H, Han WH, Kobayashi K. Effects of an angiotensin II receptor antagonist, TCV-116, on renal haemodynamics in essential hypertension. *Blood Press* 1994; **3**: 117-21.
- 伊勢拓之, 高桑浩, 横山仁ほか. 本態性高血圧症患者の腎機能に対するアンジオテンシンII受容体拮抗薬TCV-116 (candesartan cilexetil) の影響. *臨床医薬* 1996; **12**: 3265-80.
- Neldam S, Forsén B. Long term safety and tolerability of candesartan cilexetil (8 and 16 mg) in the relation to hydrochlorothiazide (12.5 and 25 mg) in the elderly hypertensive patient. *Astra Hässle* 1998; **15**: SH-AHM-0007.
- Malmqvist K, Kahan T, Dahl M. Angiotensin II type I (AT1) receptor blockade in hypertensive woman, benefits of candesartan cilexetil versus enalapril or hydrochlorothiazide. *Am J Hypertens* 2000; **13**: 504-11.
- 伊勢拓之, 川端雅彦, 太田博真ほか. 本態性高血圧症患者の腎機能に対するアンジオテンシンII受容体拮抗薬TCV-116 (カンデサルタン シレキセチル) の影響. *臨床医薬* 1996; **12**: 57-72.
- Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw DD, Keane WF, Mitch WE, Parving 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.