

イヌでのアルドステロン・ブレイクスルー
の発生に関する研究

(Study on occurrence of aldosterone breakthrough in dogs)

学位論文の内容の要旨

日本獣医生命科学大学大学院獣医生命科学研究科
獣医学専攻博士課程平成 28 年入学

酒 谷 篤

(指導教授：竹村直行)

アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬またはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) を使用したレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAAS) 抑制療法では、アルドステロン・ブレイクスルー (ABT) が問題となる。そのため、ヒトでは臓器保護薬としてミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (MRA) が使用される。しかし、イヌでの MRA の臓器保護効果を評価した研究は極めて少ない。したがって、本研究では薬剤誘発性 RAAS 活性化モデル犬を用いて、アラセプリルまたはテルミサルタンの RAAS 抑制効果、そして MRA の臓器保護効果を評価した。また、糸球体疾患のイヌでの ABT の発生を検討した。

まず、薬剤誘発性 RAAS 活性化モデル犬でのアラセプリルの RAAS 抑制効果を評価した。その結果、アラセプリルによる RAAS 活性化の指標である尿中アルドステロン・クレアチニン比の低下は持続して認められず、その要因として ABT の関連性が考えられた。

次に、薬剤誘発性 RAAS 活性化モデル犬でのテルミサルタンの RAAS 抑制効果を評価した。その結果、テルミサルタンによる 24 時間尿中アルドステロン排泄量の低下は持続して認められなかったため、ヒトと同様にイヌで ARB を使用する際には、ABT の存在を考慮する必要がある。

そして、薬剤誘発性 RAAS 活性化モデル犬を用いて、アラセプリルおよび MRA を併用投与し、MRA (スピロラクトン, エプレレノン) の臓器保護効果を評価した。その結果、スピロラクトンは組織線維化のバイオマーカーである血清ガレクチン-3 濃度を有意に低下させたため、臓器保護効果を得る上で有用である可能性がある。

最後に、糸球体疾患のイヌでの ABT の発生を検討した。その結果、本研究に組み込まれた 10 頭中 7 頭のイヌで ABT が認められたため、ヒトと同様、RAAS 抑制療法の実施にも関わらず ABT が発生することが解った。

結論として、薬剤誘発性 RAAS 活性化モデル犬では、ACE 阻害薬または ARB の投与では RAAS の活性化を十分に抑制できない個体が存在することが解った。この要因として、ABT の関連性が明らかとなった。加えて、このモデル犬ではスピロラクトンは臓器保護効果を得る上で有用である可能性があることが解った。そして、糸球体疾患のイヌでは、ヒトと同様、ABT が発生することも判明した。