

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約

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)

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAAS) の慢性的な活性化は、心臓、血管および腎臓のリモデリングを惹起し、心臓病および腎臓病の進行に関与する。そのため、これらの疾患に対する内科療法として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 RAAS 抑制療法がある。しかし、RAAS 抑制療法の初期には、血中または尿中アルドステロン濃度は抑制されるが、長期投与ではアルドステロンはその抑制から逃れ、そして上昇する、いわゆるアルドステロン・ブレイクスルー (ABT) が報告されている。イヌでの ABT は薬剤誘発性 RAAS 活性化モデルだけでなく、ACE 阻害薬で治療を受けている僧帽弁疾患のイヌでも認められている。しかし、慢性腎臓病 (CKD) のイヌでは ABT が発生するかどうかは調査されていない。医学領域では、ABT が疾患の悪化と関連することが知られている。そのため、ヒトではミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (MRA) を臓器保護薬として使用することがあり、その有益性が報告されている。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く、そのため推奨投与量さえ明確に設定されていないのが現状である。

そこで本研究の第 2 章では、薬剤誘発性 RAAS 活性化モデル犬を用いて、アラセプリルを長期的に投与した場合の RAAS 抑制効果を検討した。続いて第 3 章では、薬剤誘発性 RAAS 活性化モデル犬でのテルミサルタンの RAAS 抑制効果を検討した。そして、第 4 章では薬剤誘発性 RAAS 活性化モデル犬を用いて、アラセプリルおよび MRA の併用による臓器保護効果を評価した。最後に第 5 章では、糸球体疾患のイヌでの ABT の発生について検討した。

第 2 章：イヌでの薬剤誘発性 RAAS 活性化に対するアラセプリルの抑制効果の検討

ACE 阻害薬であるベナゼプリルおよびエナラプリルを使用した際の RAAS 抑制効果に関しては、薬剤誘発性 RAAS 活性化モデル犬での報告がある。しかし、アラセプリルでの RAAS 活性化に対する抑制効果は明らかにされていない。そこで本章では、薬剤誘発性 RAAS 活性化モデル犬を用いて、アラセプリルが長期間にわたり RAAS を十分に抑制するかどうかを評価することを目的とした。

供試動物として、臨床的に健康な雌のビーグル犬 5 頭を用いた。各イヌに低血圧誘発

性の RAAS 活性化を生じさせるためにアムロジピン (0.5 mg/kg, q12 h, PO) を 14 日間投与し, その翌日からアラセプリル (1.5 mg/kg, q12 h, PO) を追加投与した. アムロジピン投与前, アムロジピン投与 14 日後 (ベースライン, BL), そしてアラセプリル併用後の 1, 7, 14, 28 および 56 日目に 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 (U-Aldo:C) を評価した.

その結果, U-Aldo:C はアムロジピン投与後に有意に上昇した. また, UAldo:C は BL と比較して 14 および 28 日目において有意に減少したが, 56 日目には上昇し, その差は有意でなくなった. また, 個体毎に U-Aldo:C の推移を評価した場合, 5 頭中 2 頭のイヌの U-Aldo:C が BL 値を上回っていた.

以上より, アラセプリルは U-Aldo:C を一時的には抑制したが, その効果は持続しなかった. すなわち, その持続期間の問題から臨床的に使用する上では課題があることが明らかになった. この時間経過に伴う RAAS 抑制効果の減弱については, ABT の存在を考慮する必要があると考えられた.

第 3 章 : イヌでの薬剤誘発性 RAAS 活性化に対するテルミサルタンの抑制効果の検討

心不全または CKD のヒトでは, ACE 阻害薬および ARB を用いた RAAS 抑制療法の開始後での ABT の発生が報告されている. しかし, イヌで ARB の投与後に ABT が発生するかは明らかにされていない. そこで本章では, 薬剤誘発性 RAAS 活性化モデル犬を用いて, テルミサルタンが RAAS を抑制するかどうかを評価することを目的とした.

供試動物には, 臨床的に健康な雌のビーグル犬 5 頭を用いた. 各イヌにアムロジピン (0.5 mg/kg, q12 h, PO) を 14 日間投与し, その翌日からテルミサルタン (1.0 mg/kg, q24h, PO) を追加し, この併用療法は 84 日間にわたり実施した. アムロジピン投与前, アムロジピン投与 14 日後 (BL), そしてテルミサルタン併用後の 1, 7, 14, 28, 56 および 84 日目に 24 時間尿中アルドステロン排泄量 (U-Aldo) を評価した.

その結果, U-Aldo はアムロジピン投与後に有意に増加した. また, テルミサルタン投与後で U-Aldo の中央値に有意な変化は認められなかった. 個体毎に変動を比較すると, 5 頭中 2 頭で ABT の発生が認められた.

以上より, テルミサルタンによる U-Aldo の低下は持続して認められず, そして 5 頭

中 2 頭のイヌでは U-Aldo のさらなる増加を抑制しなかった。すなわち、薬剤誘発性 RAAS 活性化モデル犬では、テルミサルタンの投与は RAAS を十分に抑制できず、その要因として ABT の発生が関与していることも明らかとなった。そのため、ヒトと同様、イヌで ARB を使用する場合は ABT の存在を考慮する必要があると思われる。

第 4 章：イヌでの薬剤誘発性 RAAS 活性化に対するアラセプリルと併用した MRA の効果の検討

心不全または CKD のヒトでは、ACE 阻害薬または ARB に MRA を併用することがあり、その有益性が報告されている。いっぽう、イヌでは臓器保護薬としての MRA を評価した研究は極めて少ないのが現状である。したがって、本章では、薬剤誘発性 RAAS 活性化モデル犬を用いて、アラセプリルおよび MRA を併用投与し、MRA による臓器保護効果が得られるかどうかを評価することを目的とした。

供試動物には、臨床的に健康な雌のビーグル犬 5 頭を用いた。本研究は前向きクロスオーバー試験とした。各イヌにアムロジピン (0.5 mg/kg, q12 h, PO) を 14 日間投与し、その翌日からアラセプリル (1.5 mg/kg, q12 h, PO) および MRA を追加し、この併用療法は 56 日間にわたり実施した。MRA として、スピロラクトンおよびエプレレノンを使用し、以下に示す 4 種類の用量で投与した；スピロラクトン (2 mg/kg, q24 h, PO または 2 mg/kg, q12 h, PO), エプレレノン (5 mg/kg, q24 h, PO または 10 mg/kg, q24 h, PO)。アムロジピン投与前、アムロジピン投与 14 日後 (BL), そして MRA 併用投与後の 1, 7, 14, 28 および 56 日目に組織線維化のバイオマーカーである血清ガレクチン-3 (Gal-3) 濃度を評価した。

その結果、スピロラクトン q24 h 群では、BL 値と比較して血清 Gal-3 濃度は 1 および 28 日目で有意に低下した。また、スピロラクトン q12 h 群では、14 および 28 日目で血清 Gal-3 濃度は有意に低下した。これに対して、エプレレノン投与群では、血清 Gal-3 濃度は BL 値と比較して有意な低下は認められなかった。

以上より、薬剤誘発性 RAAS 活性化モデル犬では、スピロラクトン 2 mg/kg, q24 h または q12 h の投与で一時的ではあるが血清 Gal-3 濃度を有意に低下させた。したがって、これらの用量で投与した際の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。

第5章：糸球体疾患のイヌにおける ABT の発生に関する検討

CKD のヒトでは、RAAS 抑制療法の開始後に ABT が発生し、疾患の悪化と関連することが報告されている。いっぽう、CKD のイヌでの ABT 発生に関する調査はされていない。そこで本章では、テルミサルタン療法を実施している糸球体疾患のイヌにおいて ABT が発生しているかどうかを評価することを目的とした。

本章では、日本獣医生命科学大学附属動物医療センター腎臓科に来院し、糸球体疾患と診断したイヌのカルテを回顧的に再調査した。糸球体疾患の診断基準は、膀胱穿刺法またはカテーテル法で採取した尿を用いて尿蛋白/クレアチニン比 (UPC) を測定し、その値が 1.0 以上とした。なお、本章での ABT の定義は、「テルミサルタン投与後の U-Aldo:C 値がカットオフ値である $1.0 \mu\text{g/g}$ を越えた場合」とした。

その結果、本研究に組み込まれた 10 頭中 7 頭のイヌで U-Aldo:C が $1.0 \mu\text{g/g}$ を越えており、ABT の発生が認められた。つまり、ABT の発生率は 70% だった。

以上より、RAAS 抑制療法としてテルミサルタンを投与していた糸球体疾患のイヌでも ABT が発生することが解った。

本研究により、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 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、薬剤誘発性 RAAS 活性化モデル犬では、スピロラクトン (2 mg/kg , q24 h または q12 h, PO) 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。そのため、イヌでも ABT が疾患の進行または予後を含めた臨床転帰と関連するかどうかを正確に評価するための、より大規模な良好にデザインされた前向き試験が必要だと思われる。