

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 酒 谷 篤

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。そのため小動物の医療現場では、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) による RAAS 抑制療法が広く実施されている。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ものの、長期投与に伴いアルドステロンはその抑制から逃れ、そして上昇するという、いわゆるアルドステロン・ブレイクスルー (ABT) が医学領域では多く報告されている。これに対して、獣医学領域では ABT はほとんど検討されておらず、イヌの薬剤誘発性 RAAS 活性化モデル、そして ACE 阻害薬を短期間投与された僧帽弁閉鎖不全のイヌで ABT が発生したことが報じられている程度である。すなわち、イヌに ACE 阻害薬を長期投与した際の ABT の発生率はこれまでに検討されていない。加えて、理論的には ARB は ABT を引き起こさないと考えられるが、動物ではこの仮説は全く検証されていない。更に、慢性腎臓病 (CKD) の動物では ABT が発生するかどうかも調査されていない。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) の臓器保護薬としての有益性が確認され、広く使用されている。しかし、動物では MRA の臓器保護効果を評価した研究は極めて少なく、投与量さえ明確に設定されていないのが現状である。

以上の状況に鑑み、本論文の第 2 章では薬剤誘発性 RAAS 活性化モデル犬を用いて、ACE 阻害薬である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 活性化モデル犬を用いて ARB の一種であるテルミサルタンの 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、2 種類の MRA の臓器保護効果を比較した。最後に第 5 章では、CKD の一種である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短期投与した際の 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、アラセプリルによ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を併用した 1, 7, 14, 28 および 56 日後に 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、U-Aldo:C は BL と比較して 14 および 28 日後に有意に減少したが、56 日後には上昇し、有意差は消失した。また、個体毎に U-Aldo:C の推移を評価すると、5 頭中 2 頭のイヌの U-Aldo:C が BL 値を上回っていた。

要約すると、アラセプリルは U-Aldo:C を一時的には抑制したが、その効果は持続せず ABT が発生することが明らかになった。

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

ARB はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬であるため、理論的には ABT を引き起こさないと考えられる。しかし、心不全または CKD のヒトでは、ARB の投与後に ABT が発生することが報告されている。これに対して、イヌでは ARB 投与後の ABT の発生はこれまでに全く検討されていない。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, q24 h, 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を併用して 1, 7, 14, 28, 56 および 84 日後に 24 時間尿中アルドステロン排泄量 (U-Aldo) を測定した。

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の 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 が発生していた。

要約すると、テルミサルタンによる U-Aldo の抑制作用は持続せず、5 頭中 2 頭のイヌでは U-Aldo は上昇した。すなわち、薬剤誘発性 RAAS 活性化モデル犬では、テルミサルタンは RAAS を十分に抑制できず、ABT が発生する個体が存在することが本章の検討により初めて明らかとなった。そのためヒトと同様、イヌでも ARB を使用する場合は ABT の存在を考慮し、MRA を併用する必要があるかも知れない。

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 にスピロラクトンやエプレレノンといった MRA が臓器保護を目的に併用されている。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く、スピロラクトンおよびエプレレノンの臓器保護効果は比較されておらず、さらに投与量さえ検討されていない。そこで本章では、薬剤誘発性 RAAS 活性化モデル犬を用いて、この2種類の MRA の臓器保護効果を組織線維化のバイオマーカーであるガレクチン-3 (Gal-3) を指標に比較した。

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、この併用療法を56日間にわたり実施した。スピロラクトンおよびエプレレノンの投与量は、それぞれ 2 mg/kg, q24 h, PO または 2 mg/kg, q12 h, PO, そして 5 mg/kg, q24 h, PO または 10 mg/kg, q24 h, PO に設定した。アムロジピン投与前、アムロジピン投与14日後 (BL), そして MRA を併用して1, 7, 14, 28 および 56 日後に血清 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 日後に有意に低下した。また、スピロラクトン q12 h 群では、14 および 28 日後に血清 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。

要約すると、薬剤誘発性 RAAS 活性化モデル犬では、2 mg/kg, q24 h または q12 h という用量でスピロラクトンを投与すると、一時的ではあるが血清 Gal-3 濃度が有意に低下した。したがって、エプレレノンには臓器保護効果を期待できないのに対し、これらの用量で投与したスピロラクトンには臓器保護効果を期待できる可能性があると考えられた。

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 の動物での ABT はこれまでに全く調査されていない。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の ABT の発生状況の評価した。

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 (70%) のイヌで U-Aldo:C が $1.0 \mu\text{g/g}$ を越えており、ABT の発生が確認された。このように、テルミサルタンを投与されていた糸球体疾患のイヌでも ABT が高率に発生することが、本章の検討により初めて確認された。このため、糸球体疾患のイヌでも MRA の有用性を検討する必要性があると思われた。

以上のように、本論文は薬剤誘発性 RAAS 活性化モデル犬では、ACE 阻害薬または ARB は RAAS 活性化を十分に抑制せず、ABT が発生する個体が存在することを明らかにし、加えて、薬剤誘発性 RAAS 活性化モデル犬では、スピロノラクトン (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を見出した。更に糸球体疾患のイヌでもヒトと同様、ABT が発生することを解明しており、これらの知見は学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士 (獣医学) の学位論文として十分な価値を有するものと認め、合格と判定した。