

氏 名（本籍）	かな 金	ざわ 澤	まさ 雅	ゆき 之
学位の種類	博 士 （ 医 学 ）			
学位記番号	医 第 2382 号			
学位授与年月日	平成 4 年 2 月 26 日			
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当			
最終学歴	昭和 59 年 3 月 27 日 東北大学医学部医学科卒業			
学位論文題目	腎不全モデル自然高血圧発症ラット（SHR） における降圧薬療法と腎機能保持に関する検討			

(主 査)

論文審査委員	教授 吉 永	馨	教授 折 笠 精 一
	教授 佐 藤 徳太郎		

論 文 内 容 要 旨

高血圧は、腎機能障害の発症及び進展にとって極めて重要な役割を演じている。一方、慢性の腎疾患は、最も頻度の高い二次性高血圧の原因である。すなわち、本態性高血圧の腎障害であるにせよ、腎疾患の高血圧であるにせよ、高血圧が腎障害を引き起こし、その腎障害が高血圧をさらに増悪させる。そして、悪循環に陥ると、腎不全から透析導入という過程をたどることになる。そこで、有効な降圧療法がなされれば、残存の腎機能を保持し、さらに、脳卒中や心臓病など、重要臓器の血管障害を予防し、それが延命に大きく寄与すると考えられる。ところが、腎不全を伴った高血圧患者の治療に、如何なる作用機序の降圧薬を選択し、どの程度に血圧をコントロールすることが、現時点において、その腎機能の維持又は改善の点において良い結果を生むのかの定説がない。そこで、自然高血圧発症ラット（SHR）を用いて、5/6腎摘除腎不全高血圧モデルを作製し、アンジオテンシン変換酵素阻害薬のカプトプリル（50mg/kg/day）及びラミプリル（10mg/kg/day）、カルシウム拮抗薬のニルバジピン（10mg/kg/day）及びベニジピン（3-6 mg/kg/day）、さらに非サイアザイド系降圧利尿薬のインダパマイド（10mg/kg/day）という、作用機序の異なる降圧薬を2週間（投与後早期の効果の検討）及び12週間（投与後長期の効果の検討）にわたって経口投与し、その収縮期血圧及び腎機能に対する効果を検討した。

結果：5/6腎摘 SHR の収縮期血圧及び腎機能に対する、2週間にわたる降圧薬療法の影響：5/6腎摘 SHR の収縮期血圧は、2週間にわたるカプトプリル、ラミプリル、ニルバジピン及びベニジピン投与により、投与後1日から実験終了時まで、対照群に比して、有意に低値を示した。また、インダパマイド投与において、5/6腎摘 SHR の収縮期血圧は、投与後1週間から実験終了時まで、対照群に比して、有意に低値を示した。血液尿素窒素（BUN）は、2週間にわたるベニジピン投与により、対照群に比して、有意に低値を示した。血清クレアチニン濃度（Scr）は、2週間にわたるカプトプリル及びベニジピン投与により、対照群に比して、有意に低値を示した。内因性クレアチンクリアランス（Ccr）は、2週間にわたるカプトプリル及びベニジピン投与において、対照群に比して、有意に高値を示した。24時間尿蛋白排泄量は、2週間にわたるカプトプリル、ラミプリル、ベニジピン及びインダパマイド投与により、対照群に比して、有意に低値を示した。

5/6腎摘 SHR の収縮期血圧及び腎機能に対する、12週間にわたる降圧薬療法の影響：12週間にわたる降圧薬投与により、いずれの薬剤投与群の収縮期血圧も、対照群に比して有意に低値を示した。実験最終日のBUNは、カプトプリル及びニルバジピン投与において、対照群に比して、有意に低値を示した。Scrは、カプトプリル及びラミプリル投与において、対照群に比して、有

意に低値を示した。内因性 Ccr は、カプトプリル、ラミプリル及びベニジピン投与において、対照群に比して、有意に高値を示した。カプトプリル、ラミプリル、ニルバジピン及びベニジピン投与のいずれにおいても、24時間尿蛋白排泄量は、対照群に比して有意に低値を示した。

要約と結論：5/6 腎摘 SHR において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬カプトプリル及びラミプリル並びにカルシウム拮抗薬ニルバジピン及びベニジピンは、その降圧機序は異なるが、腎機能及び腎傷害の指標である BUN, Scr, 内因性 Ccr 及び尿蛋白排泄量の程度を悪化させることなく、短期及び長期的に降圧効果を示した。5/6 腎摘 SHR に対する非サイアザイド系降圧利尿薬インダパマイドの単独投与においては、アンジオテンシン変換酵素阻害薬及びカルシウム拮抗薬投与と同程度の降圧は得られなかったため、12週間の検討を行わなかったが、短期間の検討にて、尿蛋白減少効果が認められたことから、腎傷害抑制作用及び併用投与における有用性の可能性が示唆された。いずれの薬剤の投与によっても、尿蛋白排泄量は減少し、腎傷害の進展を阻止することが示唆された。特に、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与において、腎機能改善作用が示唆された。アンジオテンシン変換酵素阻害薬とカルシウム拮抗薬間の腎保護作用の相違については、血圧下降の程度に差異のないことより、両薬剤間の薬理効果に基づくものと考えられる。

審査結果の要旨

本態性高血圧患者において、腎機能は少しずつ悪化し、最終的には腎不全、尿毒症に至ることが知られている。また、慢性糸球体腎炎などの腎疾患は高血圧を伴ない、この高血圧が腎機能障害の進行に拍車をかけることとなる。

従って、高血圧を治療し、腎障害の進行を阻止することが大切であるが、どのような薬剤をどのように使えば、どのような阻止が得られるか分っていない。

そこで金澤雅之は、動物実験によってこのことを確認しようとした。

自然発症高血圧ネズミ（SHR）において5/6腎摘除を行い、腎不全高血圧のモデルとし、これに各種降圧薬を用いた。即ちアンジオテンシンI変換酵素（ACE）阻害薬、カルシウム拮抗薬、および利尿薬を経口投与して降圧効果を調べ、同時に腎機能の推移を追求した。効果の判定は2週後と12週後に行った。

血圧および蛋白尿は、いずれの薬剤によっても有意に減少（ないし低下）した。BUN、クレアチニンについては、ACE阻害薬とカルシウム拮抗薬が、その上昇を抑制した。内因性クレアチニンクリアランス（Ccr）はACE阻害薬およびカルシウム拮抗薬群でコントロール群より高い（良い）値を示した。

これらの効果は2週後に既に認められ、12週後にも確認された。

以上の結果、予期された通り、腎不全高血圧モデルにおいて、降圧療法は腎障害の進展を阻止することが分った。利尿薬にもその効果はあるが、ACE阻害薬とカルシウム拮抗薬とは一層有効であった。ACE阻害薬の腎機能改善作用が一番優れていることが示唆された。

金澤雅之のこの研究は、高血圧の治療によって腎機能障害の進行が阻止できることを明瞭に示したところに価値がある。これによって高血圧の治療が、はっきりした根拠を持つことになった。また、ACE阻害薬やカルシウム拮抗薬の使用法についても指針が得られた。よってこの研究は学位に相当するものと考えられる。