

氏 名（本籍） 吉 田 一 徳

学位の種類 博 士（医 学）

学位記番号 医 第 2701 号

学位授与年月日 平成 6 年 9 月 7 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 60 年 3 月 26 日  
東北大学医学部医学科卒業

学位論文題目 Effects of Chronic Treatment with Calcium  
Channel Blockers or Angiotensin Converting  
Enzyme Inhibitors on Renal Function in  
Streptozotocin-Treated Hypertensive Diabetic  
Rats.

（ストレプトゾトシン糖尿病ラットの腎障害に及  
ぼすカルシウム拮抗薬とアンジオテンシン変換酵  
素阻害薬の効果の比較）

（主 査）

論文審査委員 教授 阿 部 圭 志 教授 豊 田 隆 謙

教授 佐 藤 徳太郎

# 論文内容要旨

## 【目 的】

近年糖尿病性腎症の進展に対して、アンジオテンシン変換酵素阻害薬が腎保護作用を有することが注目されている。一方カルシウム拮抗薬は、今日臨床的に広く用いられる有用な降圧薬の一つであるが、糖尿病性腎症に対して腎保護作用を有するかどうかについては、まだ見解が一定していない。この問題を検討するため、インスリン依存型糖尿病モデルであるストレプトゾトシン糖尿病ラットを用いて、糖尿病による腎障害の進展に及ぼす、カルシウム拮抗薬とアンジオテンシン変換酵素阻害薬の効果を比較検討した。

## 【方 法】

8週齢 Wistar-Kyoto ラット (WKY) 及び自然発症高血圧ラット (SHR) を用いた。片腎摘出術がラットの糖尿病性腎障害を加速させること、また SHR が WKY に比較してストレプトゾトシン (STZ) に対する感受性が高いことが知られているので、8週齢で片腎摘出を行い、9週齢で WKY および SHR に STZ をそれぞれ 45, 35mg/kg の用量で腹腔内投与し、糖尿病を発症せしめた。糖尿病が発症したことを確認して、10週齢より糖尿病 WKY および糖尿病 SHR をそれぞれ 4 群の薬剤投与群、あるいは対照群に分けた。薬剤投与群には、カルシウム拮抗薬 (CCB) ニフェジピン (20mg/kg/day)、ベニジピン (6 mg/kg/day)、あるいはアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) カプトプリル (50mg/kg/day)、トランドラプリル (1 mg/kg/day) を 12 週間に渡って経口投与した。対照群は未治療群とした。CCB はポリエチレングリコール 400 に溶解し、ニフェジピンは作用時間が短いので 10mg/kg づつ 12 時間ごとに 1 日 2 回、ベニジピンは作用時間が長いので 1 日 1 回、それぞれ一定時刻に強制的に経口投与した。ACEI は飲水に溶解し、薬剤濃度を毎週調節した。9週齢、10週齢、および以後 4 週毎に 22 週齢まで、ラットを 24 時間代謝ケージに収容し採尿を行い、さらに一定時刻に非観血的 tail-cuff 法にて、尾動脈収縮期血圧を測定した。22 週齢にて断頭採血を行い、血液および左腎を採取した。血糖、血清クレアチニン、血液尿素窒素、血清総蛋白、血清総コレステロールは自動分析機にて測定し、尿蛋白排泄量は比色法にて測定した。

## 【結 果】

糖尿病 WKY では、CCB と ACEI の両者が対照群に比較して同等の降圧作用を示し、さらに腎障害の指標である尿蛋白排泄量に対しても、同等の減少作用を示した。糖尿病 SHR では糖尿

病 WKY に比較して、観察期間を通じて血圧は高値を示し、さらに著しい尿蛋白排泄量の増加を示した。糖尿病 SHR では、CCB と ACEI の両者が対照群に比較して同等の降圧作用を示したが、ACEI であるカプトプリルとトランドラプリルのみが、尿蛋白排泄量減少作用を示した。糖尿病 WKY、糖尿病 SHR の両者において、用いた CCB と ACEI のいずれも、血糖、血清クレアチニン、血液尿素窒素、血清総蛋白、血清総コレステロールに対して悪影響を与えなかった。糖尿病 WKY では、ニフェジピン、ベニジピン、トランドラプリルの投与により、糖尿病 SHR ではニフェジピンの投与により、体重あたりの腎重量は減少した。

## 【結 論】

この研究では、正常血圧モデルとして WKY を、本態性高血圧モデルとして SHR を用い、STZ の投与により糖尿病を発症せしめた。そして、異なる血圧レベルでの糖尿病性腎障害に対する、2 種類のジヒドロピリジン系 CCB および 2 種類の ACEI の効果を、初めて同時に検討した。糖尿病 WKY において、いずれの薬剤によっても尿蛋白が減少したことより、糖尿病性腎障害に対して、ACEI のみならず CCB にも腎保護作用があることが示唆された。一方糖尿病 SHR では、ACEI の 2 剤のみが尿蛋白減少作用を示したことより、このモデルでは ACEI がより優れた腎保護作用を有するものと考えられた。この差異は、CCB と ACEI で同等の降圧が得られたにもかかわらず認められたことより、両薬剤の薬理特性、主として腎血行動態に及ぼす効果の違いによるものと考えられた。さらに糖尿病 WKY で、CCB により体重あたりの腎重量が減少したことは、CCB の腎保護作用のメカニズムの一つとして唱えられている、腎肥大抑制作用を支持するものかも知れない。

## 審査結果の要旨

高血圧の治療は最近著しく進歩したが、高血圧の合併症、特に腎障害の進行阻止は現在なお臨床で極めて重要な課題である。近年、糖尿病性腎症の進行を降圧薬の ACE 阻害薬が阻止することが注目されているが、今日臨床に広く用いられている Ca 拮抗薬が、糖尿病性腎症に対して腎保護作用を有するかどうかは未だ不明であった。さらに糖尿病には高血圧が高い頻度で合併するため、高血圧の関与が腎障害の問題をさらに複雑にしている。そこで著者は、正常血圧ならびに高血圧を伴う糖尿病モデルラットを用いて、糖尿病による腎障害の進展に及ぼす ACE 阻害薬及び Ca 拮抗薬の効果を高血圧の影響も視野にいれながら、長期的にしかも詳細に比較検討した。

本研究では 8 週齢 Wistar-Kyoto ラット (WKY) 及び自然発症高血圧ラット (SHR) を用いた。8 週齢で片腎摘出を行い、9 週齢で WKY 及び SHR に STZ をそれぞれ 45.35mg/kg の用量で腹腔内投与し、糖尿病を発症させ、糖尿病が発症したことを確認して、10 週齢より糖尿病 WKY 及び糖尿病 SHR をそれぞれ 4 群の薬剤投与群、あるいは対照群に分けた。薬剤投与群には、カルシウム拮抗薬 (CCB) ニフェジピン (20mg/kg/day)、ベニジピン (6 mg/kg/day)、あるいはアンジオテンシン交換酵素阻害薬 (ACEI) カプトプリル (50mg/kg/day)、トランドラプリル (1 mg/kg/day) を 12 週間に渡って経口投与した。対照群は未治療群とした。そして異なる血圧レベルでの糖尿病性腎障害に対する 2 種類のカルシウム拮抗薬及び 2 種類の ACE 阻害薬の効果を初めて同時に比較検討した。

その結果、正常血圧の糖尿病 WKY では ACE 阻害薬のみならず Ca 拮抗薬でも腎保護作用を有することが確認された。一方、高血圧を伴う糖尿病 SHR では ACE 阻害薬・Ca 拮抗薬が同等の降圧作用を示したが、ACE 阻害薬でのみ腎保護作用が認められた。以上の実験結果により、糖尿病ラットでは全身高血圧の改善が必ずしも腎障害の予防をきたさないこと、ACE 阻害薬の方が Ca 拮抗薬よりも強力な腎保護作用を有する可能性があることが判明した。その違いは、両薬剤の薬理特性、主として腎血行動態に及ぼす効果の違い (ACE 阻害薬が腎輸出細動脈を選択的に拡張し、糸球体高血圧を改善させること) によるものと考えられた。本論文は糖尿病での腎保護作用の有無を、ACE 阻害薬及び Ca 拮抗薬という今日の代表的な降圧薬を用い検討したものであり、基礎的・臨床的に意義深く、その結果は今後のこの種の研究のさきがけになると考えられる。従って、本研究は、学位論文に十分値するものと考えられる。