

Title	カルシウム拮抗薬によるナトリウム利尿の機序に関する検討
Sub Title	
Author	本多, 正典
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.1 (2003. 3) ,p.10-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030303-0010

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

カルシウム拮抗薬によるナトリウム利尿の機序に関する検討

本 多 正 典

内容の要旨

カルシウム拮抗薬は血管拡張により降圧作用を示す薬剤であるが、従来の血管拡張薬と異なりナトリウム排泄性に作用すると報告されている。このようなカルシウム拮抗薬によるナトリウム排泄促進の機序としては、腎血行動態の変化、尿管管に対する直接作用、脈管作動性物質の活性化などが関与するとされているが、その詳細は不明な点が多い。本研究では、カルシウム拮抗薬による尿中ナトリウム排泄の機序を検討する目的で、腎細動脈への作用の違いが報告されている三種のカルシウム拮抗薬、ニフェジピン、エホニジピン、およびミベフラジルを雑種生犬に投与し、腎血行動態の評価ならびに生体内ニードル型charge-coupled device (CCD) カメラによる腎微小循環の観察、さらにナトリウム排泄に関与する脈管作動性物質として一酸化窒素 (NO) やプロスタグランジン (PG) の尿中排泄量を検討した。

その結果、ニフェジピンは軽度、ミベフラジルは中等度、エホニジピンは著明なナトリウム排泄作用を示し、カルシウム拮抗薬の種類によりナトリウム排泄作用の程度に差異がみられた。腎血行動態に関しては、いずれのカルシウム拮抗薬も腎血漿流量を増加させたが、濾過係数はニフェジピンで増加、エホニジピンで不変、ミベフラジルでは逆に減少傾向を示した。次に、各種カルシウム拮抗薬の糸球体血行動態に対する作用を詳細に評価する目的で、生体内ニードル型CCDカメラを用いて腎微小循環を直接観察した。その結果、ニフェジピンは輸入細動脈を優位に拡張するのに対し、エホニジピンならびにミベフラジルは輸出細動脈を輸入細動脈と同程度に拡張した。この結果は、腎血行動態の変化に一致するものであった。さらに、脈管作動性物質の関与を検討したところ、尿中一酸化窒素代謝物 (NO_x) 排泄量は、ニフェジピンでは不変であったが、エホニジピンおよびミベフラジルでは増加し、ナトリウム排泄量と有意な相関がみられた。しかしながら、カルシウム拮抗薬間で尿中NO_x排泄量に差異は認められなかった。また、尿中PG排泄量は、カルシウム拮抗薬により影響を受けなかった。

以上の結果より、カルシウム拮抗薬の種類により、腎血行動態ならびに腎微小循環への作用が異なり、この作用の差異が腎ナトリウム排泄作用に重要な影響を与えることが示唆された。さらに、カルシウム拮抗薬による尿中NO排泄の増加もナトリウム排泄に関連するが、その役割は腎血行動態の作用に比べて少ないと考えられた。

論文審査の要旨

カルシウム (Ca) 拮抗薬は、末梢血管の拡張作用とともに利尿作用を早する。しかし、この利尿作用の機序の詳細は明らかでない。本研究では、3種のCa拮抗薬を雑種成犬に注入し、腎血行動態、ナトリウム (Na) と水分排泄量、Na利尿に関与すると考えられる一酸化窒素 (NO) およびプロスタグランジン (PG) の排泄量を測定した。さらに腎の微小循環動態を、生体内ニードル型charge-coupled device (CCD) カメラで観察した。

用いたCa拮抗薬は、L型Caチャンネル拮抗薬のニフェジピン、L型とT型Caチャンネルの両者の拮抗作用を有するエホニジピンおよび主としてT型チャンネル拮抗薬のミベフラジルで、それぞれ血圧と心拍数に著明な変化をきたさない程度の量を注入した。その結果、Na利尿はエホニジピンが最も強く、次いでミベフラジル、ニフェジピンの順であった。いずれのCa拮抗薬も腎血漿流量を増加させたが、糸球体濾過係数は、ニフェジピンで増加、エホニジピンで不変、ミベフラジルで減少傾向を示した。腎微小循環の観察では、ニフェジピンは輸入細動脈を特に著明に拡張し、エホニジピンとミベフラジルは、輸入・輸出細動脈を同等に拡張させた。腎微小循環とNa利尿との間には一定の関係がみられた。Ca拮抗薬の投与でPG排泄には著明な変化がなく、NO排泄は、エホニジピンとミベフラジル投与群で増加し、この増加とNa排泄の間には相関がみられた。このような結果から、Ca拮抗薬の腎微小循環への影響は各薬剤で異なり、この差がCa拮抗薬のNa利尿に強く関係し、腎におけるNO産生よりもNa利尿への関与の方が重要と考えた。

以上の研究に関して、まずこの研究で最も重要なCCDカメラによる腎微小循環の観察において、輸入・輸出細動脈径の変化をどの部位で計測したのか、その詳細を示すべきであったと助言された。さらに両細動脈の径の変化に関して、最大拡張径の何%程度まで拡張させたのかを示す方法もあったのではないかと付言された。Ca拮抗薬による腎でのNO産生機序についても議論があった。当研究者は、Ca拮抗薬の内皮への直接作用ではなく、腎血流の増加等によるずり応力がNO合成酵素を刺激した可能性があると考えた。このほかCa拮抗薬の投与量と利尿効果との関係も問題となり、各Ca拮抗薬の増量に伴って利尿作用が強くなるものの、必ずしも用量依存性になっておらず、当研究者がCa拮抗薬の増量に伴って用量依存性に利尿効果が増加したと表現したことは正しくない指摘された。また今回用いたCa拮抗薬の注入量がかかり多いことから、ヒトへの通常投与量でみられる効果と異なる反応がみられている可能性にも注意すべきであると付言された。

以上のほか、本論文の書き方に工夫すべき点があったことも指摘されたが、新しい技術によりin vivoで腎微小循環を観察して貴重な成績が得られた点で、価値ある研究と評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 猿田 享男
泌尿器科学 村井 勝 薬理学 西本 征央
医化学 末松 誠 内科学 小川 聡
学力確認担当者：北島 政樹、村井 勝
審査委員長：村井 勝

試問日：平成14年10月22日