慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	Spironolactone in Combination with Cilazapril Ameliorates Proteinuria and Renal Interstitial Fibrosis in Rats with Anti-Thy-1 Irreversible Nephritis
Sub Title	スピロノラクトンとシラザプリルの併用投与は抗Thy-1不可逆性腎炎ラットモデルの尿蛋白と腎間質線維化を改善する
Author	浅井, 昌樹
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.2 (2005. 6) ,p.22-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050602-0022

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.

Spironolactone in Combination with Cilazapril Ameliorates Proteinuria and Renal Interstitial Fibrosis in Rats with Anti-Thy-1 Irreversible Nephritis

（スピロノラクトンとシラザプリルの併用投与は抗Thy-1不可逆性腎炎ラットモデルの尿蛋白と腎間質線維化を改善する）

浅　井　　昌　樹

内容の要旨

近年、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）や抗アルドステロン（ALDST）薬の臓器保護が注目されており、これら２剤の心疾患に対する治療効果は報告されているが、ヒトの進行性腎障害への抗ALDST薬の効果に関しての十分な検討がなされていない。また、ヒトの終末期腎疾患のほぼ半数が免疫原性の腎炎であるのにも関わらず、免疫原性の腎疾患動物モデルに対する抗ALDST薬の効果に関する報告もなされていない。そこで我々は、ヒトの進行性糸球体腎炎に近似していると考えられている抗胸腺（Thy-1）抗体不可逆性腎炎ラットモデルを用いて、抗ALDST薬（スピロノラクトン）の単独投与およびACEIとの併用投与の腎保護作用を検討した。

【対象と方法】６週齢雄性Wistarラットの右腎摘出後に抗Thy-1抗体（MoA b 1-22-3）を静脈内投与して進行性慢性腎炎モデルを作成した。非治療群、抗ALDST薬のスピロノラクトン（SP）単独投与群（400mg/Kg/日）、ACEIのシラザプリル（CLZ）単独投与群（１mg/Kg/日）、SPおよびCLZの併用投与群の計４群を10週間飼育し、尿中蛋白排泄量、腎組織所見、血圧、腎機能について検討した。

【結果と考察】腎炎惹起後70日目の尿蛋白は、非治療群（212.9±49.2mg/day）と比較して、SP単独投与群（62.0±4.0mg/day，P＝0.0046 vs 非治療群）およびCLZ単独投与群（71.8±26.0mg/day，P＝0.0048 vs 非治療群）で有意に減少しており、併用投与群（42.4±4.5mg/day，P＝0.0019 vs 非治療群）は単独投与群と比較して更なる尿蛋白排泄量の減少が認められた。Masson-Trichrome染色した腎皮質組織の間質線維化病変をグリッド法で定量評価したところ、SPとCLZ併用投与群（80.3±18.5ポイント）は、非治療群（142.0±18.4ポイント）と比較して有意（P＝0.0123）な線維化の抑制効果が認められた。非治療群の収縮期血圧（158.2±8.1mmHg）は抗体注射前と比較して注射後56日目の慢性期においても有意に上昇しているのに対して、SP単独投与群（117.0±6.5mmHg, P＝0.0017）、CLZ単独投与群（123.2±6.0mmHg, P＝0.0037）、および併用投与群（117.5±8.1mmHg, P＝0.0019）の血圧上昇は非治療群と比較して有意に抑えられていた。非治療群（5.9±0.1mEq/l）と比較して、SP単独投与群（5.9±0.3mEq/l）およびSPとCLZの併用投与群（6.2±0.1mEq/l）はいずれも血清カリウムの有意な上昇を認めなかった。

【結論】以上のように、ヒトの慢性腎炎に近似した不可逆性の腎炎モデルであるラットの片腎摘後に抗Thy-1抗体を投与したモデルにおいて、抗ALDST薬のSPとACEIのCLZとの併用療法が、尿蛋白排泄減少と腎間質線維化の抑制効果を有することが示され、腎炎の進展阻止にこれら両薬剤の併用が効果的であることが明らかにされた。

論文審査の要旨

近年アルドステロンは腎尿細管からのNa・水再吸収促進による循環血液量の増加に基づく血圧上昇作用のほか、アルドステロンが直接心血管系に作用して血管障害を惹起することが明らかになってきた。このようなアルドステロンの腎障害の発症・進展に果たす役割は未だ明らかでない。そこで本研究では、ヒトの腎炎にきわめて近いとされる抗胸腺（Thy）抗体不可逆性腎炎ラットモデルを用いて、抗アルドステロン薬であるスピロノラクトン（SP）の効果を検討した。なおその際、腎保護効果がすでに広く認められているアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬のシラザプリル（CLZ）の効果を比較するとともに、両薬剤の併用効果も検討した。その結果、抗Thy-1腎炎モデルラットでの腎炎惹起後70日目の尿蛋白排泄量は、非治療群に比しSP群とCLZ群ではほぼ同等に減少した。両薬剤の併用群ではさらに尿蛋白排泄量が減少した。腎炎惹起により非治療群では著明に血圧が上昇したが、各薬剤の投与は有意に血圧上昇を抑制した。

腎組織の観察では、非治療群で腎皮質の間質の線維化が著明であり、SPあるいはCLZの投与はその線維化を軽度に抑制し、両薬剤の併用投与はその線維化を著明に抑制した。尿蛋白の由来がどの程度糸球体障害によるものか検討するため、ネフリンの変化を検討したが、SPとCLZの投与群に差がみられなかった。

以上のような研究に関してまず問題とされたことは、各薬剤の投与法である。飲料水あるいは食餌に混ぜての投与で、各ラットがほぼ同等に薬剤を摂取したかどうかが議論された。当研究者は、確実に摂取する飲量および食餌量を検討し、全量摂取する量を代謝ケージに入れて与えたので、各ラットがほぼ同量を摂取したとされた。正確には血中濃度が測定されるべきであるが、本研究ではなされなかった。

次にSPとCLZの腎保護効果の機序が議論された。両薬剤とも良好な降圧効果を示したことから、降圧効果が腎保護効果に関係したことは確かであるが、SPにはCLZのような糸球体内圧の低下作用は明らかでなく、アルドステロンの作用の抑制が関係したと推測した。アルドステロンの作用の抑制を確認するためにSP以外の抗アルドステロン薬での検討があればよかったと助言された。なおSPとCLZの併用で著しく腎保護効果が増強されたのは、両薬剤の腎保護作用に差があることを示唆するとされた。

腎組織所見に関して、写真のとり方が悪く、糸球体や尿細管および間質の変化をもっと明瞭に示すべきであったとされた。間質の線維化の観察には、Masson Trichrome染色よりも鍍銀染色の方がよかったと助言があった。

以上のように本論文では、SPの腎保護効果の機序が明らかにされなかったり、病理組織所見の検討方法に問題があったが、アルドステロンの腎障害促進作用を明らかにし、その作用の抑制が腎障害の進展阻止に有用なことを明らかにした点で、価値ある論文と評価された。

論文審査担当者　主査　内科学　猿田　享男
　　泌尿器科学　村井　　勝　　病理学　岡田　保典
　　薬剤学　谷川原祐介
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17年 2月23日