

氏 名	神 原 篤 志
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 (論) 第 3 7 1 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 2 年 3 月 2 5 日
学 位 論 文 題 目	Combined effects of low-dose oral spironolactone and captopril therapy in a rat model of spontaneous hypertension and heart failure (経口カプトプリルに低用量スピロノラクトンの追加投与は効果があるか：高血圧心不全ラットモデル)
審 査 委 員	主 査 教 授 堀 江 稔 副 査 教 授 遠 山 育 夫 副 査 教 授 江 口 豊

論文内容要旨

※整理番号	375	(ふりがな) 氏 名	かんぼら あつし 神原 篤志
学位論文題目	Combined effects of low-dose oral spironolactone and captopril therapy in a rat model of spontaneous hypertension and heart failure (経口カプトプリルに低用量スピロノラクトンの追加投与は効果があるか：高血圧心不全ラットモデル)		
<p><目的>抗アルドステロン薬であるスピロノラクトンアンジオテン変換酵素阻害薬に追加投与することにより、心臓関連死亡および入院が30%低下することが大規模臨床試験にて報告された (The Randomized Aldactone Evaluation Study. N Engl J Med 1999; 341:709-17)。スピロノラクトンの臨床における効果の作用機序を解明するにあたり、その投与量にわれわれは着目した。ラットの実験モデルを用いた抗アルドステロン薬の効果についての報告はいくつかあるが、いずれも高用量での投与が行われており、実際の臨床での効果とは一致しない可能性がある。臨床での投与量は、致死性の高カリウム血症を引き起こす懸念から、単独投与では降圧効果を示さない程度の低用量である。低用量スピロノラクトンにどのような効果が、単独投与または、アンジオテンシン変換酵素阻害薬であるカプトプリルとの同時投与において発現するのかを高血圧心不全ラットモデルを用いて比較検討した。</p> <p><方法>26匹の高血圧心不全ラットを4群に分け、プラセボ対照群 (CON)、スピロノラクトン単独投与群 (SPIRO 20 mg/kg/day PO)、カプトプリル単独投与群 (CAP 100 mg/kg/day PO)、スピロノラクトン、カプトプリル同時投与群 (CMB)として12週間フォローした。血圧測定、採血、尿検査、心臓超音波検査などの計測を実験開始時、6週経過時、12週経過時にそれぞれ行った。また、12週経過後に心筋の病理学的線維化評価を行った。</p> <p><結果>スピロノラクトン単独投与群では、12週間投与後も降圧効果を認めなかった。また、プラセボ群と比較して、左心室拡張末期径が同様に拡大し、左心室駆出率も同等に低下、また血漿心房性ナトリウム利尿ペプチド、血漿アルドステロン濃度も等しく上昇していたことから、有意な心不全改善作用は認められなかった。スピロノラクトン、カプトプリル同時投与群では、6週間投与後から既に有意な降圧効果を認め、12週間投与後にはカプトプリル群と比較してもさらに強い降圧効果を示した。左心室拡張末期径の拡大や、左心室駆出率の低下は、12週経過後も認めず、心不全抑制作用が確認された。この心不全抑制効果は、同時投与群とカプトプリル単独投与群とで同等であった。ただ、12週間後の心筋線維化については、群間に有意差を認めなかった。尿量については、カプトプリル単独投与群と同時投与群</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

で有意に増加しており、他の2群では有意な増加を認めなかった。尿量増加は同時投与群で最も著明であった。尿中蛋白排泄については、12週間投与後、同時投与群でのみ有意な低下を認めた。

<考察>今回のスピロラクトン投与量では、単独投与での降圧効果は認められず、12週間投与後も左心室拡張末期径や左心室駆出率、血漿心房性ナトリウム利尿ペプチド濃度という指標では心不全改善効果を認めなかった。しかし、アンジオテンシン変換酵素阻害薬であるカプトプリルと同時投与することにより、12週間後にはカプトプリル単独投与群よりもさらに強力な降圧効果が発現した。さらに興味深いことは、同時投与により尿量の増加とともに、尿中蛋白排泄の減少に示されるような腎保護作用が確認されたことである。この腎保護作用は、プラセボ群および2つの単独投与群では見られず、同時投与群でのみ発現した。抗アルドステロン薬による腎保護作用の報告は未だなく、本研究ではさらにこの作用が低容量のスピロラクトン投与で発現することが明らかとした。

<結論>低用量スピロラクトンをアンジオテンシン変換酵素阻害薬に追加投与することにより心不全増悪を抑制する機序として、降圧作用、利尿作用、そして腎保護作用が寄与していることが示唆された。特に抗アルドステロン薬の腎保護作用について言及した初めての論文としてこの論文は意義深いと考えた。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	375	氏名	神原 篤志
論文審査委員			
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>抗アルドステロン薬であるスピロノラクトンをアンジオテン変換酵素阻害薬に追加投与することにより、心臓関連死亡率および入院率が 30%低下することが報告された。スピロノラクトンの作用機序を解明するにあたり、実際に臨床で用いられるレベルの低用量スピロノラクトンで、どのような効果が単独投与または、アンジオテンシン変換酵素阻害薬であるカプトプリルとの同時投与において発現するのかを高血圧心不全ラットモデルを用いて比較検討を行い、以下の点を明らかにした。</p>			
<ol style="list-style-type: none">1) 今回のスピロノラクトン投与量、投与期間では、単独投与での降圧効果は認めず、心不全改善効果も認めなかった。2) カプトプリルと同時投与することにより、12 週間後にはカプトプリル単独投与群よりもさらに強力な降圧効果が発現した。3) 同時投与により腎保護作用が確認され、この腎保護作用は、同時投与群でのみ発現した。			
<p>本論文は、抗アルドステロン薬による腎保護作用について新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p>			
(平成 22 年 2 月 1 日)			