

M-SHRSP の高血圧性腎病変に対するカルシウム拮抗剤 KW-3049 の治療効果

太田善夫 前西 修 鈴木庸之

近畿大学医学部第1病理学教室

Therapeutic effects of a calcium antagonist (KW-3049)
on renal changes in M-SHRSP

Yoshio Ohta, Osamu Maenishi and Tsuneyuki Suzuki

First Department of Pathology, Kinki University School of Medicine, Osaka, Japan

ABSTRACT

It has been reported that calcium antagonists have the potential to protect kidneys from hypertension. However, the therapeutic effect of calcium antagonists on kidneys (especially in malignant hypertension) is not quite clear. Using M-SHRSP, this pathological and biochemical study was performed to evaluate the renal effect of a calcium antagonist in malignant hypertension.

Eleven-week-old male M-SHRSP were used. A calcium antagonist (KW-3049) was administered orally at daily dosages of 10 mg or 20 mg/kg/day via catheter. The treatment continued for five weeks. Excretion of urinary albumin and glucose, serum concentrations of creatinine (CRE), blood urea nitrogen (BUN), albumin (ALB), and glucose (GLU) were measured.

For control group rats, the blood pressures were over 250 mmHg and the urinary excretions of albumin and glucose were abundant, and serum albumin concentrations and creatinine clearances (CCR) were low while BUN concentrations were high. However, in both treatment groups, blood pressure decreased to less than 150 mmHg within 6 hours following administration, but then increased gradually to more than 250 mmHg by 24 hours after the administration. Urinary excretions of albumin and glucose were significantly less than those of the control rats. Levels of serum albumin, CCR and BUN were within normal ranges.

Pathological results showed that control rats had high frequencies of hypertensive vascular lesions with degenerated and/or atrophic urinary tubules and glomerulus collapse. However, in both treatment groups, the incidence of such hypertensive lesions was much lower than that of the control rats.

These findings suggest that KW-3049 may be advantageous for kidney hypertensive vascular lesions and for repairing and/or protecting renal structures and functions.

Key words : KW-3049, malignant hypertension, M-SHRSP, renal function

緒言

KW-3049, (±)-(R*)-3-[(R*)-1-benzyl-3-piperidyl] methyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(m-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate hydrochloride は、ジヒドロピリジン (DHP) 誘導体の系統的なスクリーニングの結果合成開発された国内初の高血圧と狭心症の両方に効果を有する DHP 系カルシウム拮抗剤である¹。最近, Ca 拮抗剤や ACEI に高血圧症に伴う腎障害に対する腎保護効果があることが報告されているが^{2,3}, これまでの所, KW-3049 の腎に及ぼす効果は明らかにされておらず, また, 特に, 重症高血圧症の際に生じる腎障害に対する効果については研究がなされていない。そこで, 本実験では, 重症高血圧症の際に生じる腎障害の降圧剤による治療効果をみるために, 重症高血圧症の最適モデルである M-SHRSP に, KW-3049 を投与し, 腎に対する影響を生化学的および病理学的に調べた。

材料および方法

11週令のオスの M-SHRSP 52匹を用いた。血圧を Tail-pulse pickup 法で無麻酔下に測定した後, 代謝ケージを用いて6時間の飲水量を測定すると共に蓄尿し, 尿中に排泄されたアルブミン, クレアチニン, グルコース量を auto-analyzer (AU510, オリンパス) にて測定した。各グループ間に差がないように非治療群 (26匹), KW-3049 (協和発酵工業株式会社) 10 mg 投与群 (13匹), 20 mg 投与群 (13匹) の3群に分け治療を開始した。治療群には, KW-3049 を1日体重 1 kg あたり, それぞれ 10 mg, 20 mg の割合で投与し5週間治療を継続した。薬剤は 0.3% calboxymethyl cellulose (CMC) に混ぜ, 毎日1回定刻に経口ゾンデにて投与した。非治療群には 0.3% CMC のみを与えた。餌は飼育飼料 (船橋 SP) を, 飲料水は水道水を自由摂取させた。毎週薬剤投与前後の血圧を測定すると共に, 代謝ケージを用いて, 薬剤投与後6および24時間の飲水量を測定すると共に

蓄尿し, 排泄されたアルブミン, クレアチニン, グルコース量を測定した。治療最終日に, 頸静脈より採血し, 血清 BUN, アルブミン, クレアチニンを測定した。採血後, 直ちに屠殺剖検し, 腎を中心として病理組織学的に検索した。

結果

1. 血圧, 寿命

非治療群の血圧は, 実験開始時すでに 291 ± 5 mmHg で, 実験期間中を通して 290 mmHg 前後の値を維持した。実験最終日まで生き延びたのは26匹中6匹のみで, ほとんどのラットが15週令までに, 脳血管病変を来たして死亡した。これに対して治療群では, 10 mg, 20 mg 投与群の血圧は, 投与後急激に低下し, 6時間後には, それぞれ 161 ± 7 mmHg, 132 ± 1 mmHg となったが, 24時間後にはいずれも 290 mmHg 前後の値に戻った。治療群のラットは, 実験終了時まで全例が生存した。

2. 体重

非治療群の体重は11週令で 202 ± 5 g であり, その後徐々に減少し, 16週令には 183 ± 16 g となった。これに対して治療群の体重は順調に増加し, 治療開始2週間後には, 10 mg 投与群で 226 ± 9 g, 20 mg 投与群で 235 ± 7 g となり非治療群に比べて有意に増加した。

3. 生化学所見

3.1. 尿所見

Figure 1 は, 各週令の薬剤投与後6時間蓄尿内のアルブミンとグルコースの排泄量を示している。非治療群ではアルブミン, グルコース共12週令以後尿中に多量に排泄された。これに対して治療群では, 非治療群に比べていずれも排泄は抑制され, アルブミンは12週令以降, グルコースは14週令以降に有意な差がみられた。治療群間には有意な差はなく, 24時間蓄尿の結果もほぼ同様であった。

3.2. 血液所見

Figure 2 は, 16週令のラットの血清アルブミン, BUN 濃度 クレアチニンクリアランス値

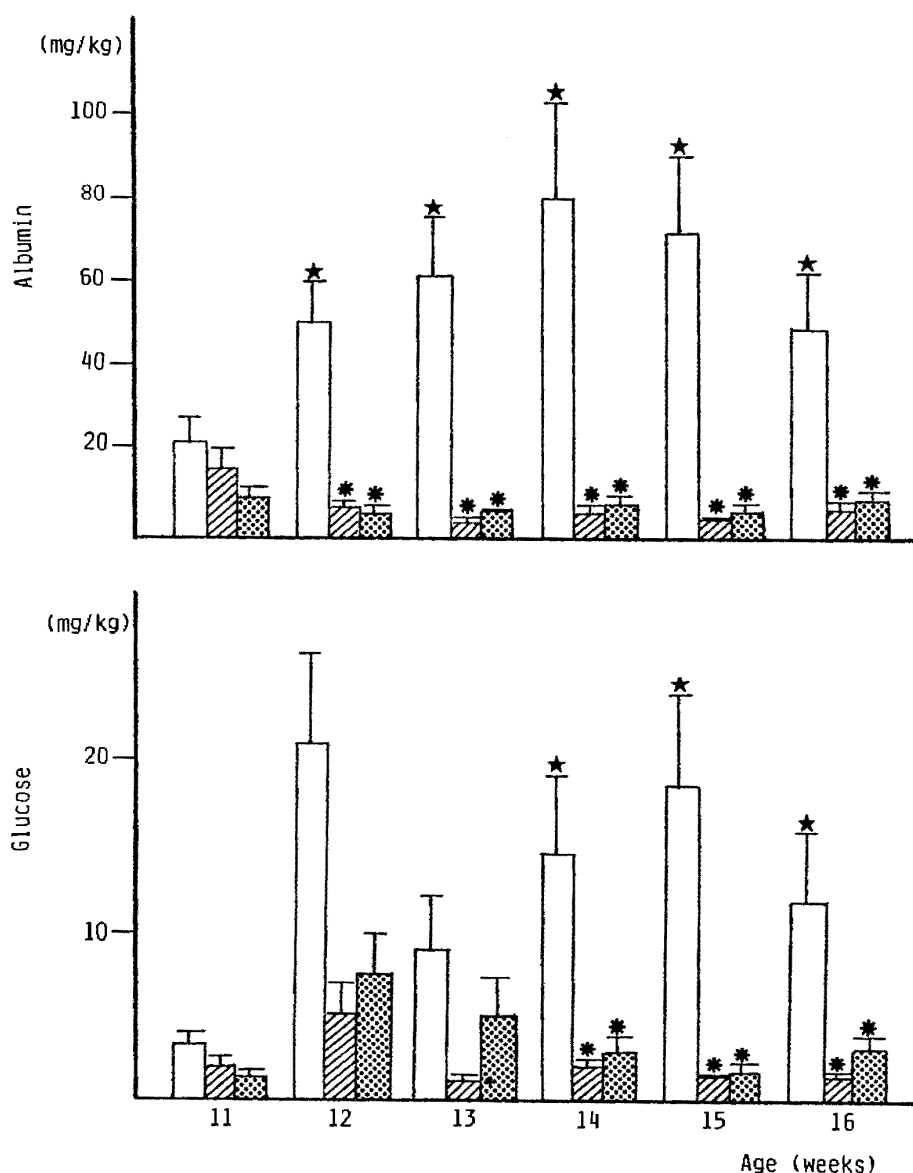


Figure 1 Urine chemical parameters for albumin and glucose

□ : No treatment

▨ : KW 10

▩ : KW 20

M±SE, *: P<0.05, versus no treatment

M±SE, *: P<0.05, versus KW 10

を示している。非治療群ではアルブミン濃度は低く、BUN 濃度は高値を示し、クレアチニンクリアランス値は低値となった。これに対して治療群ではいずれもほぼ正常値を示し、非治療群に比べて、いずれも有意な差がみられた。治療群間には、有意な差はみられなかった。

4. 腎病理学的所見

非治療群の腎は、いずれも著しく萎縮し、表面は顆粒状を示しており、平均腎重量は、 0.74 ± 0.04 g であった。組織像では輸出入動脈、小

葉間動脈壁の肥厚やフィブリノイド物質の沈着が高頻度にみられた。これらの血管周囲の糸球体には、係蹄の分葉化、虚脱が見られ、一部には半月体の形成が見られた。また、遠位及び近位尿細管が内腔に蛋白尿をみたして大きく拡張し、尿細管上皮細胞が萎縮し、扁平化していた。一方、治療群の平均腎重量は、10 mg 投与群で 0.89 ± 0.04 g、20 mg 投与群では 0.94 ± 0.02 g で、非治療群に比べて有意に大きく、表面は平滑で著変はみられなかった。組織像で

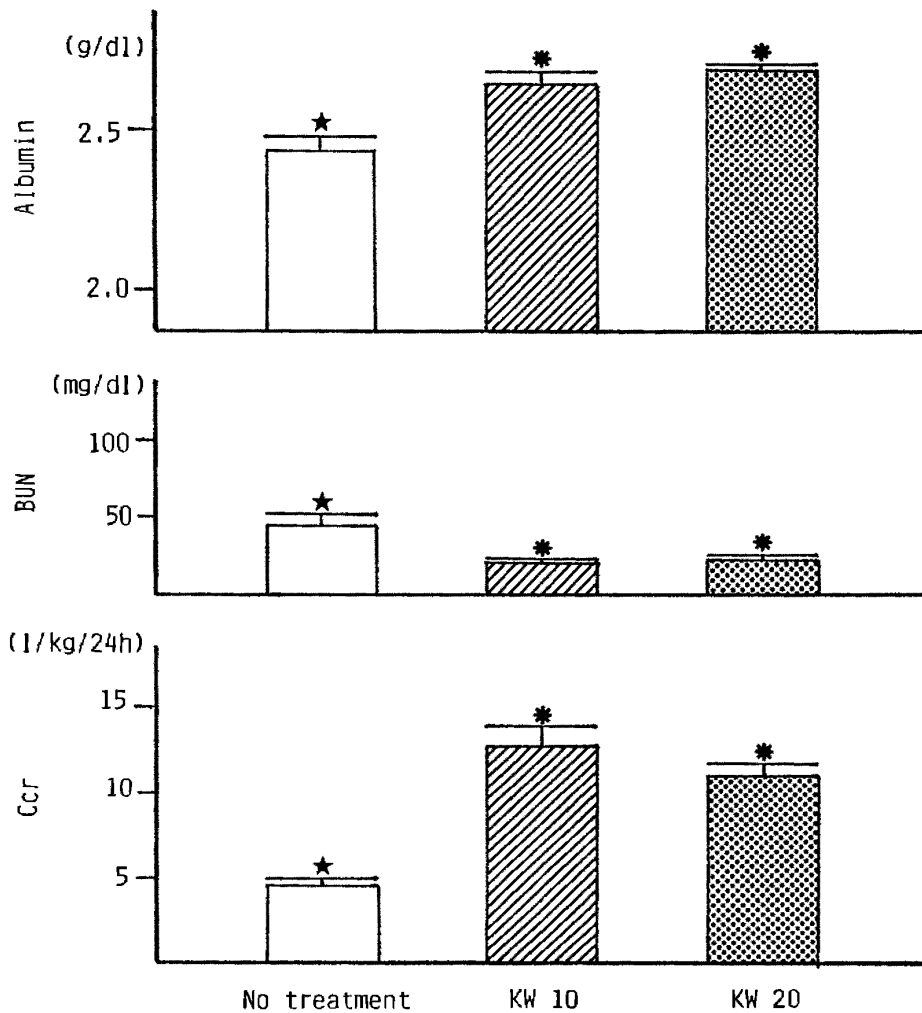


Figure 2 Blood chemical parameters for albumin, BUN and creatinine clearance (Ccr)

□ : No treatment

▨ : KW 10

▩ : KW 20

M±SE, *: P<0.05, versus no treatment

M±SE, *: P<0.05, versus KW 10

は、一部に、壁がわずかながら肥厚し、内腔が狭小化した細小動脈が認められるものの、いずれの血管も構造はよく保たれており、血管壊死の所見は、ほとんど認められなかった。非治療群に高頻度にみられた糸球体および尿細管の病変の発生頻度は少なく、またその程度は軽かった。Figure 3 は、組織所見の結果をまとめたもので、腎門部を通る部位で水平断した1スライス中に見られる高血圧性血管病変の数、萎縮した尿細管および虚脱した糸球体の占める割合を示している。非治療群では、血管病変の発生頻度が高く、萎縮した尿細管、虚脱した糸球体の占める割合が高かったのに対して、治療群で

は、血管病変の発生頻度、尿細管および糸球体病変の占める割合とも有意に低かった。10 mg 投与群と 20 mg 投与群を比較すると、病変の見られる尿細管および糸球体の占める割合は、前者より後者の方が有意に少なかった。

考 察

KW-3049 は、電位依存性の Ca チャンネルの DHP 受容体に主として Membrane approach で強力に結合し、細胞内への Ca^{2+} 流入を抑制することによって強力な降圧効果をきたす薬剤である^{4,5}。近年、Kawashima ら²、Ogiku ら³ は、カルシウム拮抗剤や ACE 阻害

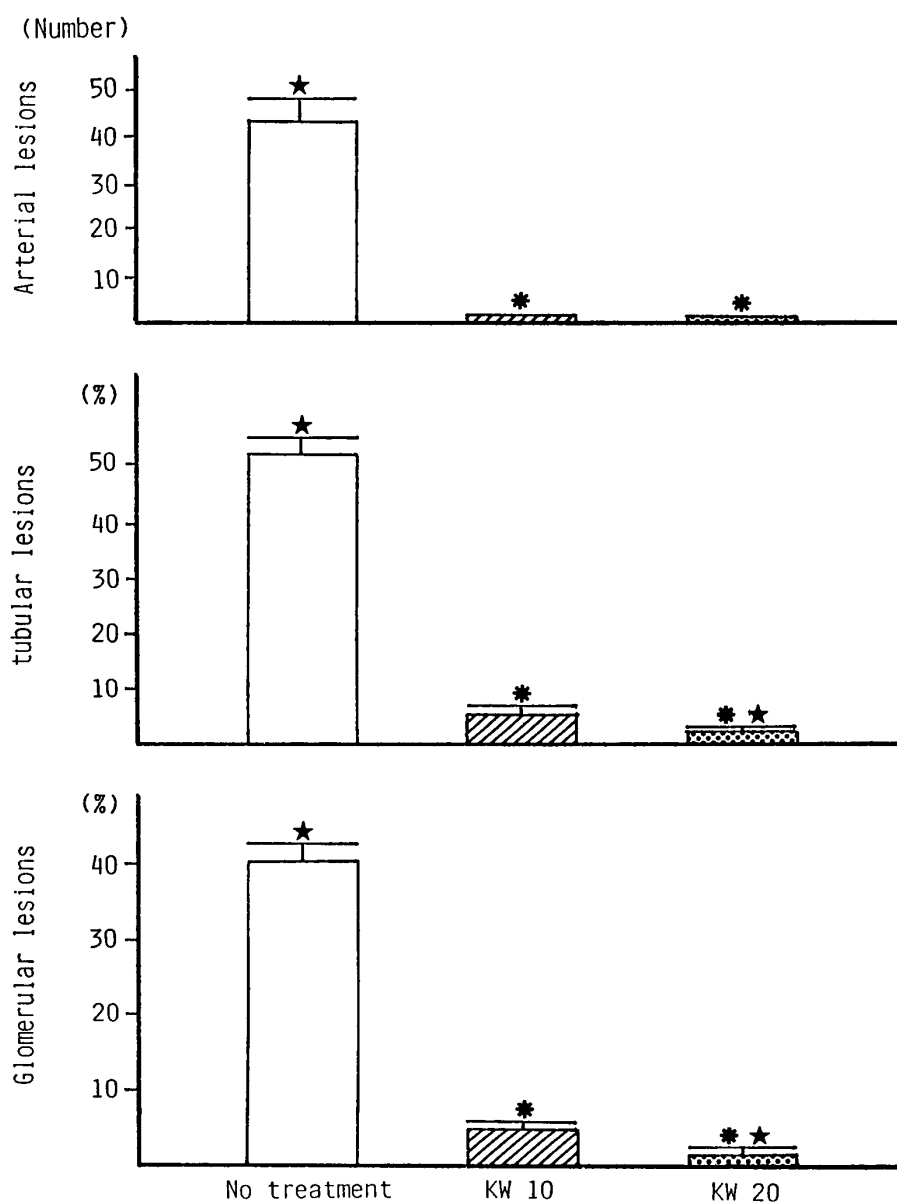


Figure 3 Pathological parameters for arteries, tubules and glomerulus

□ : No treatment

▨ : KW 10

▩ : KW 20

M±SE, *: <0.05, versus no treatment

M±SE, *: <0.05, versus KW 10

剤に腎保護効果があることを報告した。KW-3049 については、これまでの所、腎に対する効果は明らかにされておらず、また特に重症高血圧症に続発する悪性腎硬化症に対する効果については研究がなされていない。また、これまでに用いられた実験動物のほとんどは、SHR あるいは SHRSP に食塩負荷を行い、血圧上昇を促進させたものであったが、食塩負荷が腎に与える影響は大きく、実験動物として適当と

は思われない。今回用いられた M-SHRSP は、1984年岡本ら⁶ によって開発されたラットモデルで、これまでの SHRSP に比して、早期より急激に血圧が上昇し、15週令までにほとんどのラットが脳血管病変を発症して死亡し、その寿命は SHRSP の約 1/2 となっている。このため、食塩負荷の必要がなく、さらに、諸臓器、特に腎では早期より、高頻度に血管壊死の発生がみられ、悪性腎硬化症に対する治療効果を調

べるのに最適モデルと考えられる。

M-SHRSP に対する今回の結果から、KW-3049 は著しい降圧効果を有すると共に、脳血管病変の発生を抑え、体重を順調に増加させ、寿命を著しく延長する効果があることが明らかとなった。

腎臓については、尿所見より、非治療群ではアルブミン、グルコース共12週令以後尿中に多量に排泄されており、腎の糸球体機能および近位尿細管における再吸収機能が障害されていると考えられるのに対して、治療群では、いずれの排泄量も少なく、ネフロン機能は正常化していると思われた。

血液所見では、非治療群のアルブミン濃度は低く、BUN 濃度は高値を示し、クレアチニンクリアランス値は低値となった。これに対して治療群ではいずれもほぼ正常値を示した。これらの結果からも、非治療群の糸球体が障害されているのに対して、治療群の糸球体機能は正常化していることが示唆された。さらに、病理所見より、非治療群では、輸出入動脈、小葉間動脈壁の著しい肥厚やフィブリノイド物質の沈着が高頻度にみられ、周囲の腎実質は高度に萎縮しており、萎縮部では、糸球体の虚脱や尿細管上皮の萎縮消失が高頻度にみられたのに対して、治療群では、いずれも構造も比較的良好に保たれており、非治療群のラットに見られたような虚脱した糸球体や、高度に萎縮した尿細管は、ほとんど見られないこと、また、10 mg と 20 mg 投与群を比較すると、前者に比べて後者の方が治癒効果がより高いことが明らかとなった。これらの病理所見は、生化学検査の結果を説明し得るものであり、非治療群においては、高血圧性血管病変の進展にともない、糸球体および尿細管が障害され、アルブミンを主とする蛋白の排泄亢進、近位尿細管における糖の再吸収障害を来したのに対して、KW-3049 の投

与によって、高血圧性血管病変が治癒し、また、あるいは血管病変の進展が抑制された結果、血流量が増え、糸球体、尿細管の構造および機能が正常化したものと考えられる。

これらの結果から、KW-3049 は、重症高血圧による腎障害に対して顕著な腎保護作用を有することが明らかとなった。

文 献

1. Muto K, Kuroda T, Kawato H, Karasawa A, Kubo K, Nakamizo N. Synthesis and pharmacological activity of stereoisomers of 1, 4-dihydro-2, 6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3, 5-pyridine-dicarboxylic acid methyl 1-(phenylmethyl)-3-piperidinyl ester. *Arzneim-Forsch /Drug Res.* 1988; 38 (II): 1662-1665.
2. Kawashima K, Toda H, Oohata H, Fujimoto K, Suzuki T, Inagaki O. Antihypertensive and diuretic effects of YM-09730-5, a new calcium antagonist, in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Gen. Pharmac.* 1991; 22(2): 263-266.
3. Ogiku N, Sumikawa H, Minamide S, Ishida R. Influence of imidapril on abnormal biochemical parameters in salt-loaded stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP). *Japan. J. Pharmacol.* 1993; 61: 69-73.
4. Ishii A, Nishida K, Oka T, Nakamizo N. Receptor binding properties of the new calcium antagonist benidipine hydrochloride. *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 1988; 38(II): 1677-1680.
5. Karasawa A, Kubo K, Shuto K, Oka T, Nakamizo N. Antihypertensive effects of the new calcium antagonists benidipine hydrochloride in rats. *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 1988; 38 (II): 1684-1690.
6. Okamoto K, Yamamoto K, Morita N, Ohta Y. Establishment and characteristics of rats with precocious and severe hypertension (M-SHRSP). *Acta Med Kinki Univ.* 1985; 10: 73-95.