日腎会誌 2001；43(7)：580-588.

原　著

5/6 腎摘腎不全モデルラットにおけるアンジオテンシンII 受容体拮抗薬 CS-866 の効果

許　紅蘭　吉田一徳　呉　学敏　上月正博

Effects of CS-866, an angiotensin II receptor antagonist, in 5/6 nephrectomized spontaneously hypertensive rats

Hong-Lan XU, Kazunori YOSHIDA, Xue-Min WU, and Masahiro KOHZUKI

Department of Internal Medicine and Rehabilitation Science, Tohoku University Graduate School of Medicine, Miyagi, Japan

To assess the chronic antihypertensive and renal protective effects of the specific angiotensin II receptor antagonist, CS-866, in the remnant kidney model of chronic renal failure, we administered it alone or in combination with temocapril, an angiotensin converting enzyme inhibitor, to 5/6 nephrectomized spontaneously hypertensive rats (SHR) for 8 weeks. At the age of 10 weeks, 5/6 nephrectomized SHR were allocated to receive two doses of CS-866 (CS-3；3 mg/kg/day, or CS-10；10 mg/kg/day), temocapril (TEM；10 mg/kg/day), a combination of CS-866 (3 mg/kg/day) and temocapril (10 mg/kg/day) or the vehicle alone via oral gavage for 8 weeks. Systolic blood pressure (SBP) and urinary protein excretion (UprotV) were measured every two weeks. At the age of 18 weeks, the rats were decapitated and the blood, remnant kidney, aorta and heart were collected and used for biochemical measurements and histopathological studies. There was no significant difference in body weight among the groups during the study. All drug treatments significantly reduced SBP, UprotV, glomerular sclerosis index (GSI), relative interstitial volume (RIV) and the heart weight to body weight ratio. The hypotensive effects were in the order of combination therapy＞CS-10＝TEM＞CS-3. For correlational analysis, we used values for SBP and UprotV derived from the average of values in rats over the age of 12 weeks through 18 weeks. UprotV, GSI and RIV were found to be highly correlated with SBP among the individual rats pooled from all groups (r＝0.511, r＝0.754, r＝0.817, respectively) and the correlation was maintained among the group means (r＝0.945, r＝0.989, r＝0.918, respectively). Furthermore, the heart weight to body weight ratio was found to be highly correlated with SBP among the individual rats pooled from all groups (r＝0.923) and the correlation was maintained among the group means (r＝0.996). We conclude that organ protective effects of CS-866, TEM, or combination therapy are closely related to the magnitude of their antihypertensive effects.

Jpn J Nephrol 2001；43：580-588.

Key words：chronic renal failure, CS-866, temocapril, spontaneously hypertensive rat

背　景

レニン・アンジオテンシン(RA)系は水・電解質バランス，循環血液量および血圧の調節を行っている重要なシステムである。アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬とアンジオテンシンIIタイプ1(AT_1)受容体拮抗薬は，異なる経路からRA系を阻害する。ACE阻害薬がACEのみによるアンジオテンシンII（Ang II）生成を阻害するのに対し，AT_1受容体拮抗薬はACE以外の経路で生成されるAng IIの作用も受容体レベルで阻害する。したがって，

東北大学大学院医学系研究科内部障害学

(平成13年8月1日受理)

RA系の阻害という観点からは，AT_1受容体拮抗薬がACE阻害薬よりも優れていると考えられる。さらにAT_1受容体拮抗薬を投与した場合，血中あるいは組織で増加したAng IIが，受容体のもう一つのサブタイプであるAng IIタイプ2(AT_2)受容体を刺激して降圧系に働くことも示唆されている[1)]。一方，ACEはキニン分解酵素であるキニナーゼIIと同一酵素であるため，ACE阻害薬はキニナーゼIIの抑制を介してカリクレイン・キニン系の作用を増強すると考えられる。

ACE阻害薬は実験的腎不全モデルにおいて腎保護作用を有することが示されている[2~4)]。ヒトにおいては，糖尿病性腎症におけるACE阻害薬の有効性は確立し[5)]，非糖尿病性の腎障害についてもACE阻害薬の有効性が実証されつつある[6)]。このように，ACE阻害薬による腎保護作用の検討は数多く行われている。一方，AT_1受容体拮抗薬も腎疾患モデル動物においてACE阻害薬と同様に糸球体高血圧を改善し，腎障害の進展を抑制することが示されているが[7~9)]，現時点ではACE阻害薬の場合ほどには十分な知見は得られていない。さらに臨床の場では，ACE阻害薬あるいはAT_1受容体拮抗薬単独で血圧のコントロールが不十分な例も多く，これらの両薬剤の併用が血圧降下と標的臓器保護に関してどのような相互作用を示すかは明らかではない。

そこで本研究では腎不全の代表的な動物モデルである5/6腎摘腎不全ラットにおいて，新たに開発されたAT_1受容体拮抗薬CS-866[10)]とACE阻害薬テモカプリル[11,12)]を用い，各々単独投与を行った場合，さらに併用投与を行った場合につき，血圧，腎保護作用および心血管組織への効果を検討した。CS-866は経口投与後速やかに活性代謝物RNH-6270に変換される[10)]。ラットにCS-866を経口投与した場合，Ang IIの静注による昇圧の抑制効果はAT_1受容体拮抗薬ロサルタンの100倍程度強く，そのAng II拮抗作用はロサルタンと異なりチトクロームP-450の影響を受けない[10)]。高血圧は種々の腎疾患の進行を加速することが知られているため[9,12,13)]，今回の研究では自然発症高血圧ラット(SHR)を用いた。

対象と方法

8週齢の雄性SHR(日本チャールズリバー，厚木)44匹を用いた。正食塩食(ノーサンラボMRストック；0.18％ Na，1.13％K，18.3％蛋白)(日本農産，横浜)を与え，摂食・飲水ともに自由にし，温度，湿度および明暗時間を一定にした部屋で飼育した。エーテル麻酔下に，8週齢で右側腹部切開にて右腎2/3摘出(上極1/3と下極1/3を結紮切除)を行い，9週齢で左腎臓を全摘し，5/6腎摘腎不全モデルを作成した[12,13)]。

10週齢で代謝ケージに収容し，24時間飲水量と摂食量を測定し採尿を行った[9,12,13)]。さらに37°Cで15分間加温後，無麻酔下tail cuff法で収縮期血圧を測定し[9,12,13)]，3回の測定の平均値を求めた。その後ラットをControl群(vehicleとして0.5％カルボキシメチルセルロース，n＝9)，CS-3群(CS-866；3 mg/kg/day，n＝8)，CS-10群(CS-866；10 mg/kg/day，n＝9)，TEM群(テモカプリル；10 mg/kg/day，n＝9)，CS-3＋TEM群(CS-866；3 mg/kg/dayとテモカプリル；10 mg/kg/dayの併用，n＝9)の5つのグループに分け，1日1回午前9時から10時の間に薬剤を強制的に経口投与した。薬剤はいずれも0.5％カルボキシメチルセルロースに懸濁し，8週間にわたって18週齢まで投与した。2週毎に体重，収縮期血圧(午後2時から3時の間)を測定し，代謝ケージに収容して24時間飲水量，摂食量を測定し，採尿を行った。18週齢での血圧測定と採尿の後，ラットを断頭にて屠殺し，血液，腎臓，心臓および胸部大動脈を採取した。血液はヘパリンを加えた試験管に採取し，遠心分離(3,000 rpm×15分)にて血漿を分離した。自動分析器(SYNCHRON Clinical System CX7, Beckman Coulter Inc., USA)にて尿蛋白，血液尿素窒素(BUN)，クレアチニン，総蛋白，総コレステロール，中性脂肪を測定した。

腎臓は10％の中性緩衝ホルマリン液で固定し，パラフィン包埋後3 μmの厚さの切片を作製し，periodic acid-Schiff (PAS)染色およびElastica-Masson (E-M)染色を行い，400倍の光学顕微鏡にて観察した。糸球体硬化度を半定量化するため，PAS染色を行った切片で標本当たり150〜200個の糸球体を観察し，硬化病変のないものをGrade 0，糸球体の硬化病変が糸球体に占める面積が25％未満のものをGrade 1，25％以上50％未満のものをGrade 2，50％以上75％未満のものをGrade 3，75％以上のものをGrade 4とスコア化し，その平均値を糸球体硬化指数(glomerular sclerosis index：GSI)とした[12,13)]。

糸球体の体積はvan Dammeらの方法[14)]に従い平均糸球体半径(r)を求め，糸球体体積＝$4/3\pi r^3$として算出した[9,12,13)]。間質はE-M染色を行った腎切片の皮質を400倍の光学顕微鏡にて観察し，糸球体と血管を除く緑染した部分をpoint counting法にて計測し[12,15)]，968ポイント(121ポイント×8視野)に占める割合をrelative interstitial vol-

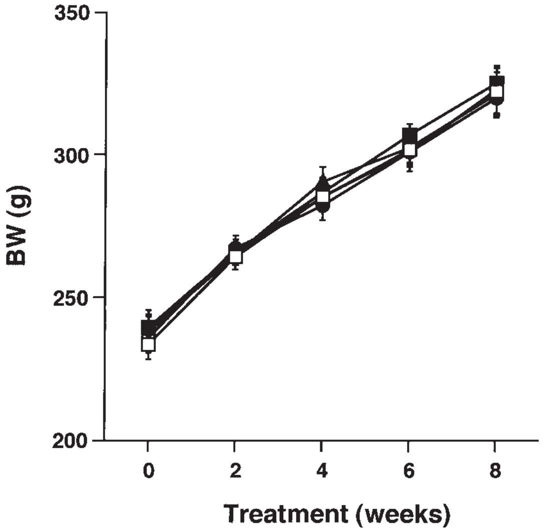

Fig. 1. Sequential values for body weight (BW) in spontaneously hypertensive rats with 5/6 nephrectomy
□：rats that received vehicle (Control), ■：rats that received CS-866 at a dose of 3 mg/kg/day (CS-3), ○：rats that received CS-866 at a dose of 10 mg/kg/day (CS-10), ●：rats that received temocapril at a dose of 10 mg/kg/day (TEM), △：rats that received CS-866 (3 mg/kg/day) in combination with temocapril (10 mg/kg/day) (CS-3＋TEM). Values are means±SEM.

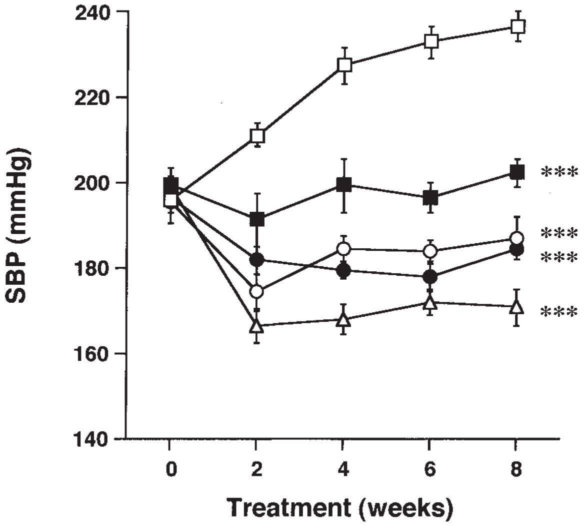

Fig. 2. Sequential values for systolic blood pressure (SBP) in spontaneously hypertensive rats with 5/6 nephrectomy
□：Control, ■：CS-3, ○：CS-10, ●：TEM, △：CS-3＋TEM. Each group was treated as shown in Fig. 1. Values are means±SEM. ***p＜0.001 compared with values in Control (repeated measures ANOVA).

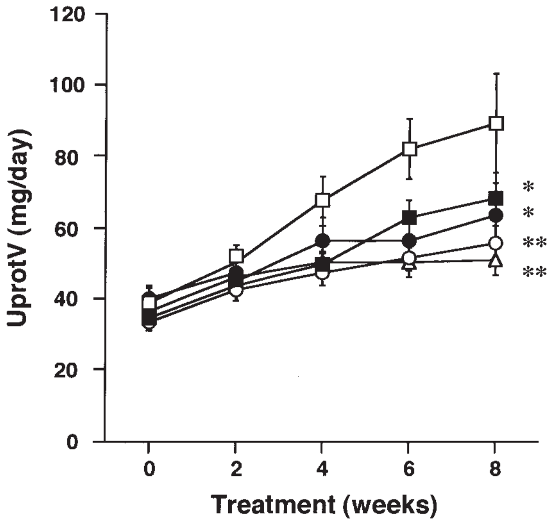

Fig. 3. Sequential values for urinary protein excretion (Uprot V) in spontaneously hypertensive rats with 5/6 nephrectomy
□：Control, ■：CS-3, ○：CS-10, ●：TEM, △：CS-3＋TEM. Each group was treated as shown in Fig. 1. Values are means±SEM. *p＜0.05, **p＜0.01 compared with values in Control (repeated measures ANOVA).

ume (RIV) とした。

心臓は重量を測り，体重当たりの心臓重量を算出した(mg/g 体重)。大動脈中膜の厚さは，弓部大動脈遠位端を10％中性緩衝ホルマリン液で固定し，3 μm 厚さの横断切片に E-M 染色を行い，1 切片当たり 4 カ所で中膜の厚さを測定し，その平均値を求めた。

成績はすべて mean±SEM で示した。統計には Stat View 4.5 (Abacus Concepts Inc., USA) を用い，各群間の体重，収縮期血圧，尿蛋白排泄量の有意差の有無は反復測定分散分析(repeated measures ANOVA)により解析を行った。各群間の BUN，クレアチニン，総蛋白，総コレステロール，中性脂肪，GSI，糸球体体積，RIV，心臓重量，大動脈中膜の厚さの差異は一元配置分散分析(ANOVA)により解析を行った。2 変数の相関は単回帰分析にて解析した。$p<0.05$ を統計学的に有意と判定した。

結　果

薬剤投与前の 10 週齢での体重，収縮期血圧，尿蛋白排泄量には各群間で有意差を認めなかった。体重は経時的に増加したが，実験期間を通して各群間で有意差を認めなかった(Fig. 1)。

収縮期血圧の経時的変化を Fig. 2 に示した。いずれの薬剤投与群でもコントロール群に比較し収縮期血圧が有意に

Table 1. Biochemical measurements at the age of 18 weeks in spontaneously hypertensive rats with 5/6 nephrectomy

	BUN (mg/dl)	Scr (mg/dl)	TP (mg/dl)	T-CHO (mg/dl)	TG (mg/dl)
Control (n=9)	44.2±5.3	0.76±0.10	5.72±0.06	53.2±1.9	114.3±10.6
CS-3 (n=8)	46.4±6.0	0.78±0.10	5.80±0.05	52.1±2.3	88.2±5.4*
CS-10 (n=9)	39.1±3.1	0.69±0.06	6.00±0.08	47.9±2.4	77.9±5.7**
TEM (n=9)	36.0±1.7	0.61±0.04	5.77±0.08	47.7±1.8	82.7±7.1**
CS-3+TEM (n=9)	46.0±2.0	0.69±0.05	5.89±0.06	50.6±2.0	84.6±6.1**

Control, rats that received vehicle alone ; CS-3, rats that received CS-866 at a dose of 3 mg/kg/day ; CS-10, rats that received CS-866 at a dose of 10 mg/kg/day ; CS-3+TEM, rats that received CS-866 (3 mg/kg/day) in combination with temocapril (10 mg/kg/day).

BUN : blood urea nitrogen, Scr : serum creatinine, TP : serum total protein, T-CHO : serum total cholesterol, TG : serum triglyceride.

Values are means±SEM. *$p<0.05$, **$p<0.01$ compared with values in Control.

Table 2. Histological measurements at the age of 18 weeks in spontaneously hypertensive rats with 5/6 nephrectomy

	GSI	GV ($10^6 \mu m^3$)	RIV (%)	Heart weight (mg/g BW)	Aortic media thickness (μm)
Control (n=9)	0.84±0.06	2.83±0.18	20.2±0.5	3.99±0.04	133.6±4.0
CS-3 (n=8)	0.70±0.03*	2.86±0.17	18.0±0.4**	3.45±0.09***	123.0±5.2
CS-10 (n=9)	0.57±0.03***	2.69±0.12	15.2±0.6***	3.24±0.05***	115.9±3.9**
TEM (n=9)	0.60±0.04***	2.90±0.23	13.6±0.3***	3.27±0.05***	123.8±3.2
CS-3+TEM (n=9)	0.50±0.02***	2.78±0.16	9.3±0.5***	3.03±0.07***	118.0±3.7**

GSI : glomerular sclerosis index, GV : glomerular volume, RIV : relative interstitial volume, BW : body weight. Each group was treated as shown in Table 1. Values are means±SEM. *$p<0.05$, **$p<0.01$, ***$p<0.001$ compared with values in Control.

低下した(各々$p<0.001$, repeated measures ANOVA)。さらに CS-3 群に比べて CS-10 群と TEM 群は一層の降圧を示し(各々$p<0.01$, repeated measures ANOVA), CS-10 群と TEM 群に比べ併用投与群は一層の降圧を示した(各々$p<0.05$, repeated measures ANOVA)。

尿蛋白排泄量はいずれの薬剤投与群でもコントロール群に比較し有意に減少したが，各々の薬剤投与群の間では有意差を認めなかった(repeated measures ANOVA) (Fig. 3)。

実験終了時の 18 週齢での血液生化学データを Table 1 に示した。BUN，クレアチニン，総コレステロールに各群間で有意差を認めなかった。中性脂肪はいずれの薬剤投与群でもコントロール群に比して有意に低下した。

なお，別に飼育した 5/6 腎摘を行わない 18 週齢 SHR (n=8)では，収縮期血圧 206.4±5.7 mmHg，尿蛋白排泄量 30.2±1.6 mg/day，BUN 18.5±1.0 mg/dl，クレアチニン 0.41±0.04 mg/dl であった。これは本研究での 5/6 腎摘が，SHR の血圧を一層上昇させ，腎機能障害を引き起こしたことを示している。

組織学的検索結果を Table 2 に示した。GSI と RIV は，コントロール群に比べてすべての薬剤投与群で有意に低値を示した。薬剤投与群の間で GSI を比較すると，CS-3 群に比べて CS-10 群($p<0.05$)と併用投与群($p<0.001$)で有意に低下し，TEM 群では低下傾向を示した($0.05<p<0.1$)。薬剤投与群間の RIV の比較では，CS-3 群に比べ CS-10 群で有意に低下し($p<0.001$)，CS-10 群に比較し TEM 群でさらに低下し($p<0.05$)，併用投与群では一層低下した($p<0.001$)。一方，糸球体体積は薬剤投与によっても有意な変化を示さなかった。

心血管系では，いずれの薬剤投与群もコントロール群に比較して有意な心肥大抑制作用を示した(各々$p<0.001$)。さらに CS-3 群に比べて CS-10 群($p<0.05$)と併用投与群($p<0.001$)は一層の心肥大抑制作用を示し，CS-10 群，TEM 群に比べて併用投与群は一層の心肥大抑制作用を示した(各々$p<0.05$, $p<0.01$)。胸部大動脈中膜の厚さは，CS-10 群と併用投与群でコントロール群に比較し有意に低値を示した(ともに $p<0.01$)。

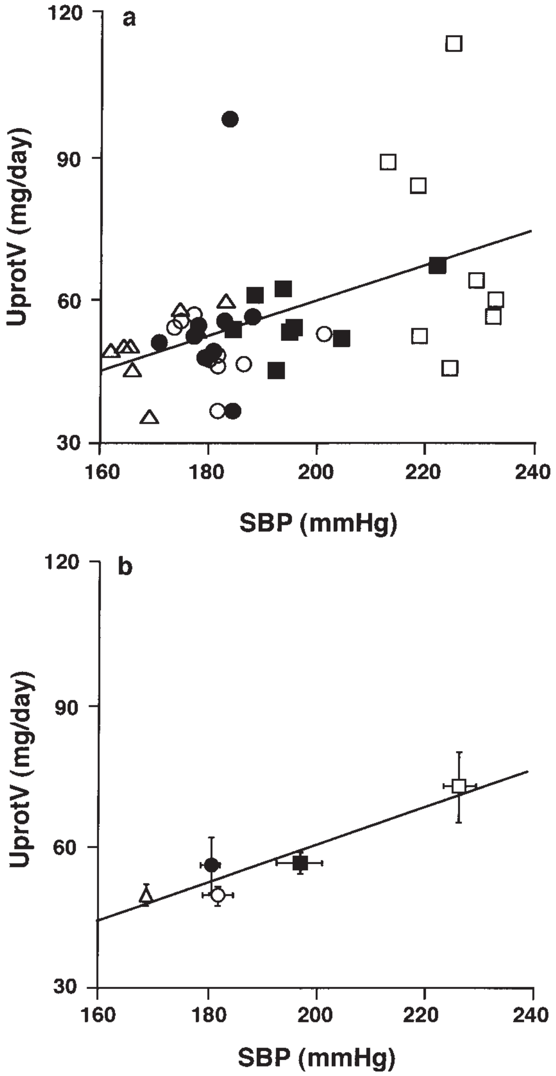

Fig. 4. Correlation between systolic blood pressure（SBP）and urinary protein excretion（Uprot V）

SBP and Uprot V were derived from the average of values over treatment 2 weeks through treatment 8 weeks.
a：In individual rats, a correlation of SBP with Uprot V was evident（r＝0.511, p＝0.0004）.
b：In group means, SBP was highly correlated with Uprot V（r＝0.945, p＝0.0155）.
□：Control, ■：CS-3, ○：CS-10, ●：TEM, △：CS－3＋TEM. Each group was treated as shown in Fig. 1.

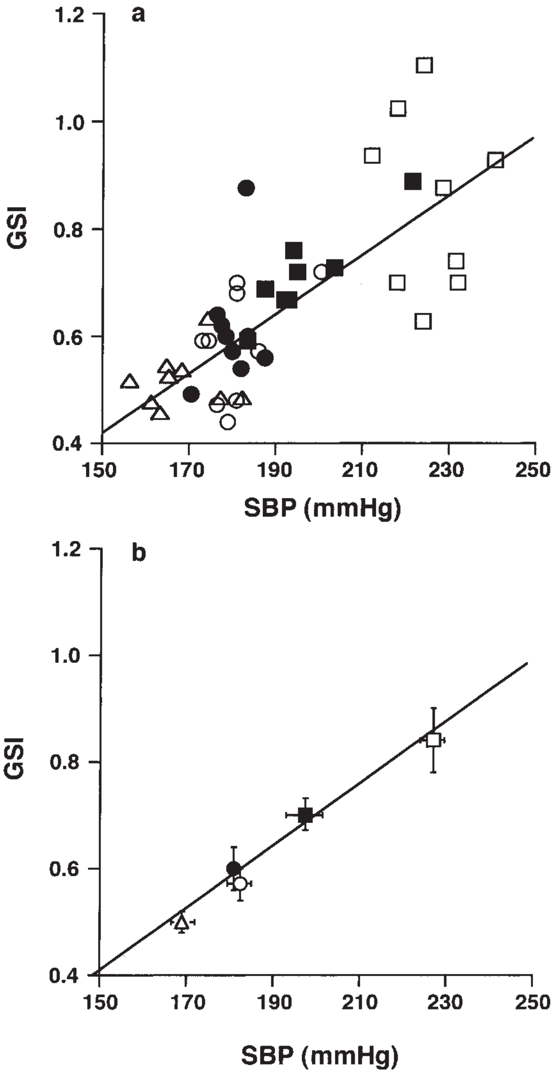

Fig. 5. Correlation between systolic blood pressure（SBP）and glomerular sclerosis index（GSI）

SBP was derived from the average of values over treatment 2 weeks through treatment 8 weeks.
a：In individual rats, a correlation of SBP with GSI was evident（r＝0.754, p＜0.0001）.
b：In group means, SBP was highly correlated with GSI（r＝0.989, p＝0013）.
□：Control, ■：CS-3, ○：CS-10, ●：TEM, △：CS-3＋TEM. Each group was treated as shown in Fig. 1.

薬剤投与期間中，すなわち，12 週齢から 18 週齢までの収縮期血圧の平均値と，同期間の尿蛋白排泄量の平均値の関係を検討してみると，個々のラットにおいても（Fig. 4a, r＝0.511, p＝0.0004），群平均値においても（Fig. 4b, r＝0.945, p＝0.0155）いずれも有意の正の相関を認めた。

腎の組織学的変化と血圧との相関を検討すると，糸球体病変においては，12 週齢から 18 週齢までの収縮期血圧の平均値と GSI の間に，個々のラットにおいても（Fig. 5a, r＝0.754, p＜0.0001），群平均値においても（Fig. 5b, r＝0.989, p＝0.0013）強い正の相関を認めた。同様に間質病

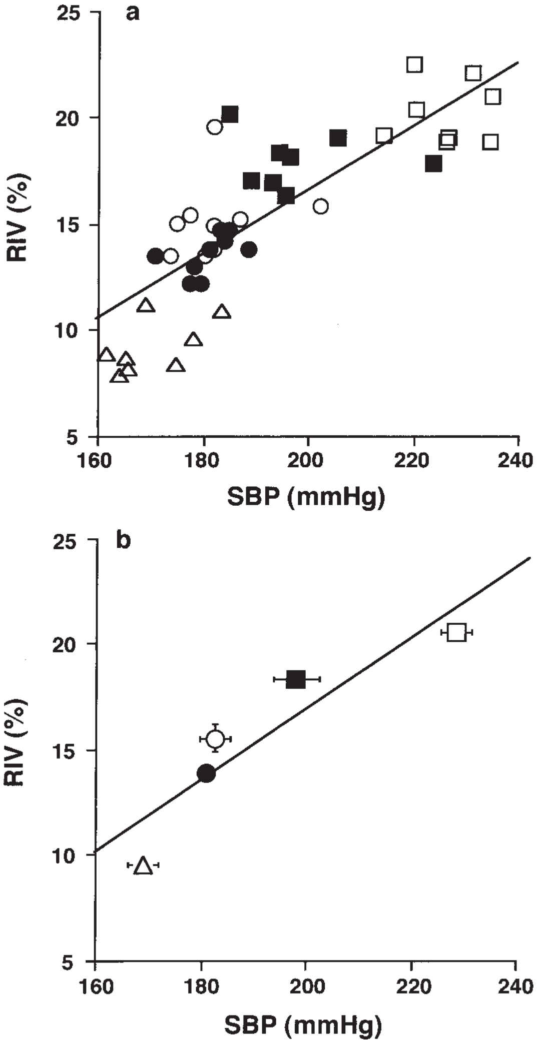

Fig. 6.　Correlation between systolic blood pressure（SBP）and relative interstitial volume（RIV）

SBP was derived from the average of values over treatment 2 weeks through treatment 8 weeks.

a：In individual rats, correlation of SBP with RIV was evident（$r=0.817$, $p<0.0001$）.

b：In group means, SBP was highly correlated with RIV（$r=0.918$, $p=0.0280$）.

□：Control, ■：CS-3, ○：CS-10, ●：TEM, △：CS-3＋TEM. Each group was treated as shown in Fig. 1.

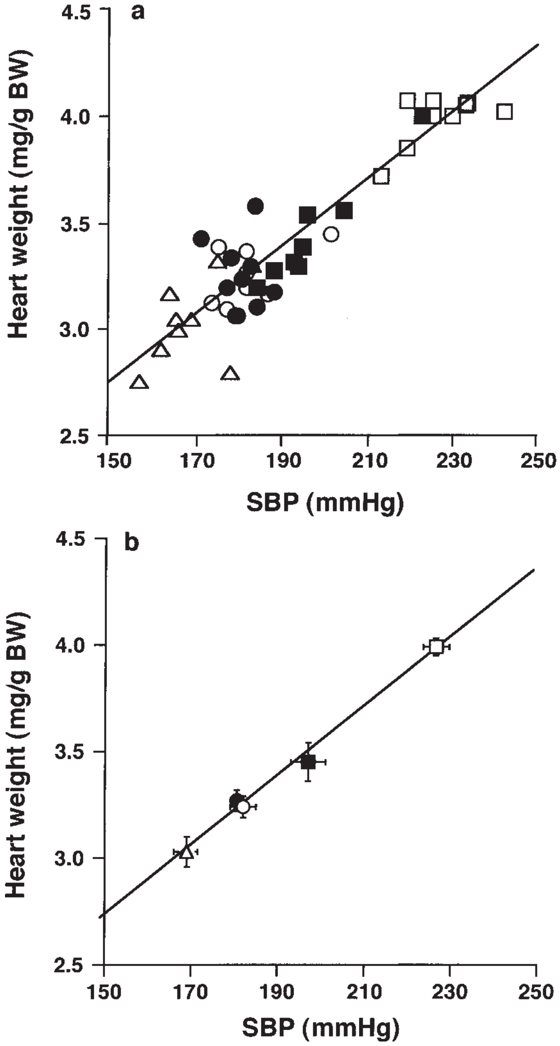

Fig. 7.　Correlation between systolic blood pressure（SBP）and heart weight

SBP was derived from the average of values over treatment 2 weeks through treatment 8 weeks.

BW：body weight.

a：In individual rats, a correlation of SBP with heart weight was evident（$r=0.923$, $p<0.0001$）.

b：In group means, SBP was highly correlated with heart weight（$r=0.996$, $p=0.0003$）.

□：Control, ■：CS-3, ○：CS-10, ●TEM, △：CS-3＋TEM. Each group was treated as shown in Fig. 1.

変に関しても，12週齢から18週齢までの収縮期血圧の平均値とRIVの間には，個々のラットにおいても(Fig. 6a, $r=0.817$, $p<0.0001$)，群平均値においても(Fig. 6b, $r=0.918$, $p=0.0280$)いずれも強い正の相関を認めた。

一方，心血管系に対する効果を検討してみると，12週齢から18週齢までの収縮期血圧の平均値と体重当たりの心臓重量との間に，個々のラットにおいても(Fig. 7a, $r=0.923$, $p<0.0001$)，群平均値においても(Fig. 7b, $r=0.996$, $p=0.0003$)腎組織の場合と同様に強い正の相関を認めた。

考　察

本研究では，5/6腎摘SHRにおいてAT_1受容体拮抗薬CS-866とACE阻害薬テモカプリルの各々の単独の効果

を検討し，さらに併用療法の効果についても検討した。本モデルにおいて，CS-866 とテモカプリルはそれぞれ降圧作用，尿蛋白減少作用，糸球体硬化抑制作用および間質増殖抑制作用を示した。さらに両薬剤は心臓重量も減少させた。注目すべき点は，両薬剤の単独投与と併用投与にかかわりなく，薬剤投与期間中(12～18 週齢)の収縮期血圧の平均値と同期間の尿蛋白排泄量の平均値，GSI，RIV および心臓重量の間に個々のラットの解析でも群平均の解析でも，いずれも有意の正の相関を認めたことである。すなわち，AT_1受容体拮抗薬 CS-866 と ACE 阻害薬テモカプリルは，5/6 腎摘腎不全モデルにおいて降圧効果に応じた臓器保護作用を示し，2 つの薬剤のクラスによる臓器保護効果の質的差はないと示唆された。

個々のラットにおける収縮期血圧との相関解析では，GSI（r＝0.754）と RIV（r＝0.817）に比べて尿蛋白排泄量(r＝0.511)は弱い相関を示した。これは本モデルにおいて RA 系阻害薬を投与した場合，尿蛋白排泄量に比較して GSI と RIV がより強く収縮期血圧の影響を反映することを示す。このため，併用投与群では収縮期血圧，GSI および RIV が最も低値を示しながら，尿蛋白排泄量は他の薬剤投与群との間に有意差を認めなかった(repeated measures ANOVA)と考えられる。

Ots ら[16]は 5/6 腎摘 Munich Wistar ラットにおいて ACE 阻害薬エナラプリルとロサルタンを用いた研究を行っている。彼らは 2 つの用量のエナラプリルと 1 つの用量のロサルタン，さらに両者の併用療法の効果を検討しているが，本研究の結果と同様に，尿蛋白減少作用と糸球体硬化抑制作用は薬剤の種類によらず血圧のコントロールの程度に依存すると結論づけている。

ヒトにおいて，ACE 阻害薬と AT_1受容体拮抗薬の併用による腎臓への効果を調べた研究は少ない。クレアチニンクリアランス 20～45 ml/min の慢性腎不全患者において，ACE 阻害薬ベナゼプリルと AT_1受容体拮抗薬バルサルタンを併用した研究では[17]，降圧効果と尿蛋白減少効果に相加作用が認められている。一方，Russo ら[18]は，IgA 腎症を有する正常血圧患者においてエナラプリルとロサルタンの併用が血圧やクレアチニンクリアランスを変えることなく，いずれの単独療法よりも強い尿蛋白減少作用を有することを示した。エナラプリルあるいはロサルタンの用量を 2 倍にして単独投与しても，一層の尿蛋白減少作用が認められなかったことから，併用療法での尿蛋白減少増強作用のメカニズムは今後の研究課題としている[18]。

今回の研究では，CS-866 あるいはテモカプリルを単独ないし併用で大用量用い(例えば 100 mg/kg/day)，一層の降圧を得た場合に，血圧と臓器保護作用に同様の相関が認められるかどうかは検討していない。以前われわれは，糖尿病ラットに ACE 阻害薬カプトプリルとロサルタンを投与し，両者の併用療法が各々の単独投与と同等の降圧作用を有し，同等の尿蛋白減少作用，糸球体硬化抑制作用を有することを示した[9]。この成績と今回の成績を合わせて考えると，降圧作用が最大となる用量の RA 系阻害薬を投与した場合と比較して，それ以上の用量での投与ないし他の RA 系阻害薬の併用は，更なる臓器保護作用をもたらさないと示唆される。ヒトにおいてカプトプリルの大用量投与(600 mg/day)が副作用として膜性腎症を起こしたという報告も見られ[19]，実際の臨床の場でこれら薬剤の大用量の投与は非現実的と考えられる。一方，テモカプリルは主に胆汁排泄され，腎機能低下例でも体内薬物動態の変動が少ないことを特徴とする[11]。しかし，血圧と臓器保護作用の相関関係は腎排泄型のエナラプリルでも認められることより[16]，これら相関関係は ACE 阻害薬の排泄経路に依存しないと考えられる。

本研究で用いた部分腎摘腎不全モデルは，腎障害の進展を説明する Brenner の糸球体過剰濾過説[20]のモデルとして広く用いられている。この説に従えば，腎障害によってネフロンの数が減少すると，残存する糸球体には血流量の増加，糸球体内圧の上昇(糸球体高血圧)，単一ネフロンの濾過値の増加(過剰濾過)など，少数のネフロンで濾過機能を代償するための一種の適応現象が起こる。このような過剰濾過状態，特に糸球体高血圧が持続すると，高い圧力を受ける糸球体内皮細胞の傷害や血小板の凝集と生理活性物質の放出が生じる。また，メサンギウム領域には多量の血清成分が負荷され，メサンギウム細胞はそれらに反応して増殖と基質産生異常を示し，最終的に糸球体硬化症に至る。

RA 系は全身循環への影響とともに，腎局所におけるオートクリン・パラクリンとしても腎障害の進展に重要な役割を果たしている。すなわち，Ang II は全身血圧の上昇を介する腎灌流圧の上昇，さらに輸入細動脈よりも輸出細動脈を強く収縮させることにより糸球体高血圧を引き起こす。部分腎摘腎不全モデルにおいて，エナラプリルが糸球体高血圧を改善して腎保護作用を示すことは以前より示されている[2]。また，Ang II はそれ自身，または transforming growth factor β や platelet-derived growth factor などの増殖因子の産生を刺激することにより，メサンギウム細胞の増殖[21]とメサンギウム基質の合成を促進すること[22]が示されている。したがって，ACE 阻害薬による Ang II の

産生抑制は，糸球体硬化症の防止に有効と考えられる。

一方，ACEはキニン分解酵素のキニナーゼⅡと同一酵素であり，ACE阻害薬の投与はキニンの分解を阻害し組織でのキニン濃度の上昇をきたすと考えられる。キニンはプロスタグランジンや一酸化窒素といった降圧物質を増量することにより降圧効果をもたらすと考えられる[23,24]。さらに，ACE阻害薬により分解が抑制されたブラジキニンが輸出細動脈を拡張するとの成績もある[25]。したがってACE阻害薬は，カリクレイン・キニン系の賦活を介して腎保護作用を発揮する可能性も考えられる。しかしながら，ACE阻害薬の腎保護作用におけるキニンの役割に関してはあまり有力な証拠はなく，むしろAng Ⅱの産生抑制が主体であると考えられている[26]。Kohzukiら[13]の検討によると，5/6腎摘腎不全モデルにおいてキニン拮抗薬Hoe 140を投与しても，ACE阻害薬の腎保護効果は減弱しなかった。したがって，ACE阻害薬の腎保護作用はAng Ⅱの産生抑制によるものが主で，カリクレイン・キニン系の賦活の関与は大きくないと結論づけている[13].

AT_1受容体拮抗薬は新しいクラスのRA系抑制薬として登場し，ACE阻害薬と同様に，降圧作用に加えて臓器保護作用を有することが示唆されている。AT_1受容体拮抗薬はAng Ⅱの産生経路にかかわらず受容体レベルでAng Ⅱの作用を遮断できるため，降圧効果と臓器保護効果，あるいは副作用の少なさの面からもACE阻害薬より優れている可能性がある。また，AT_1受容体拮抗薬の投与によりAng Ⅱによるレニン分泌のnegative feedbackが解除され，レニンそしてAng Ⅱの濃度が上昇する。この増加したAng Ⅱがもう1種類の受容体であるAT_2受容体に結合し，AT_2受容体刺激作用を発揮することが予想される。AT_2受容体はAT_1受容体の作用に拮抗する作用を有し[1]，また，Ang ⅡがAT_2受容体を介してキニン増強作用を示すことも証明されている[27]。しかしながら，増加したAng ⅡによるAT_2受容体の刺激がAT_1受容体拮抗薬の腎保護作用にどれほど関与しているか，また，この作用の臨床的意義については現在のところ解明されてはいない。

心不全モデルラットにおいては，ACE阻害薬の心保護作用は一部キニンを介し，AT_1受容体拮抗薬の心保護作用の一部はAT_2受容体の刺激とキニンを介すことが示されている[28]。したがって，ACE阻害薬のキニンを介する効果，あるいはAT_1受容体拮抗薬のAT_2受容体を介する効果は，実験モデルあるいは臓器によってその重要性が異なる可能性がある。

腎疾患モデルにおいて，ACE阻害薬にRA系阻害薬以外の降圧薬を併用した場合の報告は少ない。糖尿病のイヌにACE阻害薬リシノプリルと非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬TA-3090を投与した研究では[29]，各々の薬剤は同程度の尿蛋白減少効果を示したが，両者の併用で一層尿蛋白が減少した。一方，Bakrisらは5/6腎摘ラットでベナゼプリルとジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬アムロジピンの効果を検討している[30]。ベナゼプリルが尿蛋白と糸球体硬化度を減少させたのに対して，アムロジピンでは同様の効果が得られなかった。しかし，各々単独投与の場合の半分の用量のベナゼプリルとアムロジピンを併用することにより，ベナゼプリル単独投与の場合と同等の降圧効果と尿蛋白減少作用，糸球体硬化抑制作用が得られた。一方これまでのところ，腎疾患モデルにおいてAT_1受容体拮抗薬とRA系阻害薬以外の降圧薬の併用を検討した研究はなく，今後の研究課題である。

結　語

5/6腎摘腎不全ラットにおいてAT_1受容体拮抗薬CS-866とACE阻害薬テモカプリルは，ともに降圧作用，尿蛋白減少作用，糸球体硬化抑制作用，間質増殖抑制作用，さらには心肥大抑制作用を示した。これら腎臓保護作用，心臓保護作用は両剤を併用した場合も含めて降圧の程度に相関し，それら効果に2つの薬剤のクラスによる質的差はないと考えられた。AT_1受容体拮抗薬の長期にわたる臓器保護作用は，ACE阻害薬のようにはいまだ確立されていない。同様の相関が他の疾患モデルでも認められるか，あるいはヒトの腎疾患においても同様の効果が認められるかは，今後の研究課題である。

文　献

1. Ichiki T, Labosky PA, Shiota C, Okuyama S, Imagawa Y, Fogo A, Niimura F, Ichikawa I, Hogan BL, Inagami T. Effects on blood pressure and exploratory behaviour of mice lacking angiotensin Ⅱ type-2 receptor. Nature 1995；377：748-50.
2. Anderson S, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. J Clin Invest 1985；76：612-9.
3. Keane WF, Anderson S, Aurell M, de Zeeuw D, Narins RG, Povar G. Angiotensin converting enzyme inhibitors and progressive renal insufficiency. Current experience and future directions. Ann Intern Med 1989；111：503-16.
4. Taal MW, Brenner BM. ACE-Ⅰ vs angiotensin Ⅱ receptor antagonists：prevention of renal injury in chronic rat

models. J Hum Hypertens 1999；13(Suppl 1)：S51-6.
5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effects of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med 1993；329：1456-62.
6. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. N Engl J Med 1996；334：939-45.
7. Lafayette RA, Mayer G, Park SK, Meyer TW. Angiotensin II blockade limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. J Clin Invest 1992；90：766-71.
8. Remuzzi A, Perico N, Amuchastegui CS, Malanchini B, Mazerska M, Battaglia C, Bertani T, Remuzzi G. Short- and long-term effect of angiotensin II receptor blockade in rats with experimental diabetes. J Am Soc Nephrol；1993：40-9.
9. Kohzuki M, Yasujima M, Kanazawa M, Yoshida K, Fu LP, Obara K, Saito T, Abe K. Antihypertensive and renal-protective effects of losartan in streptozotocin diabetic rats. J Hypertens 1995；13：97-103.
10. Mizuno M, Sada T, Ikeda M, Fukuda N, Miyamoto M, Yanagisawa H, Koike H. Pharmacology of CS-866, a novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. Eur J Pharmacol 1995；285：181-8.
11. Furuta S, Kiyosawa K, Higuchi M, Kasahara H, Saito H, Shioya H, Oguchi H. Pharmacokinetics of temocapril, an ACE inhibitor with preferential biliary excretion, in patients with impaired liver function. Eur J Clin Pharmacol 1993；44：383-5.
12. Yoshida K, Kohzuki M, Xu HL, Wu XM, Kamimoto M, Sato T. Effects of troglitazone and temocapril in spontaneously hypertensive rats with chronic renal failure. J Hypertens 2001；19：503-10.
13. Kohzuki M, Kanazawa M, Liu PF, Kamimoto M, Yoshida K, Saito T, Yasujima M, Sato T, Abe K. Kinin and angiotensin II receptor antagonists in rats with chronic renal failure：chronic effects on cardio- and renoprotection of angiotensin converting enzyme inhibitors. J Hypertens 1995；13：1785-90.
14. van Damme B, Koudstaal J. Measuring glomerular diameters in tissue sections. Virchows Arch A Path Anat Histol 1976；369：283-91.
15. Bennett WM, Walker RG, Kincaid-Smith P. Renal cortical interstitial volume in mesangial IgA nephropathy. Dissociation from creatinine clearance in serially biopsied patients. Lab Invest 1982；47：330-5.
16. Ots M, Mackenzie HS, Troy JL, Rennke HG, Brenner BM. Effects of combination therapy with enalapril and losartan on the rate of progression of renal injury in rats with 5/6 renal mass ablation. J Am Soc Nephrol 1998；9：224-30.
17. Ruilope LM, Aldigier JC, Ponticelli C, Oddou-Stock P, Botteri F, Mann JF. Safety of the combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal disease. J Hypertens 2000；18：89-95.
18. Russo D, Pisani A, Balletta MM, De Nicola L, Savino FA, Andreucci M, Minutolo R. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. Am J Kid Dis 1999；33：851-6.
19. Textor SC, Gephardt GN, Bravo EL, Tarazi RC, Fouad FM, Tubbs R, McMahon JT. Membranous glomerulopathy associated with captopril therapy. Am J Med 1983；74：705-12.
20. Brenner B. Nephron adaptation to renal injury or ablation. Am J Physiol 1985；249：F324-37.
21. Blantz RC, Pelayo JC. *In vivo* actions of angiotensin II on glomerular function. Fed Proc 1983；42：3071-4.
22. Hsueh WA, Do YS, Anderson PW, Law RE. Angiotensin II in cell growth and matrix production. Adv Exp Med Biol 1995；377：217-23.
23. Hajj-ali AF, Zimmerman BG. Kinin contribution to renal vasodilator effect of captopril in rabbit. Hypertension 1991；17：504-9.
24. Mattson DL, Roman RJ. Role of kinins and angiotensin II in the renal hemodynamic response to captopril. Am J Physiol 1991；260：F670-9.
25. Kon V, Fogo A, Ichikawa I. Bradykinin causes selective efferent arteriolar dilation during angiotensin I converting enzyme inhibition. Kidney Int 1993；44：545-50.
26. Nabokov A, Amann K, Gassmann P, Schwarz U, Orth SR, Ritz E. The renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in experimental chronic renal failure is not dependent on enhanced kinin activity. Nephrol Dial Transplant 1998；13：173-6.
27. Seyedi N, Xu XB, Nasjletti A, Hintze TH. Coronary kinin generation mediates nitric oxide release after angiotensin receptor stimulation. Hypertension 1995；26：164-70.
28. Liu YH, Yang XP, Sharov VG, Nass O, Sabbah HN, Peterson E, Carretero OA. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists in rats with heart failure. Role of kinins and angiotensin II type 2 receptors. J Clin Invest 1997；99：1926-35.
29. Brown SA, Walton CL, Crawford P, Bakris GL. Long-term effects of antihypertensive regimens on renal hemodynamics and proteinuria. Kidney Int 1993；43：1210-8.
30. Bakris GL, Griffin KA, Picken MM, Bidani AK. Combined effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor and a calcium antagonist on renal injury. J Hypertens 1997；15：1181-5