

さ と う の ぶ お

氏 名 佐藤 暢夫
学 位 博 士 (医学)
学位記番号 新大院博(医)第1181号
学位授与の日付 平成17年 3月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 Puromycin aminonucleoside 腎症ラットに対する副腎皮質糖
質ステロイドとセファランチンの蛋白尿抑制効果

論文審査委員 主査 教授 下 條 文 武
副査 教授 山 本 格
副査 教授 追 手 巍

博士論文の要旨

ネフローゼ症候群の実験モデルである Puromycin aminonucleoside(PAN)腎症を用い、植物性アルカロイド製剤であるセファランチンの蛋白尿抑制効果と、ネフローゼ症候群の代表的な治療薬である副腎皮質糖質ステロイド(プレドニゾロン)との併用効果について検討した。ラットに PAN 50 mg/kg を静脈注射すると 6 日目より著しい蛋白尿が認められ、その蛋白尿は観察終了の 10 日まで持続した。しかし、PAN 50 mg/kg を投与する 2.5 時間前にプレドニゾロン (0.2~5 mg/kg) を前投与すると、用量依存性に 6 日目以後の蛋白尿が抑制され、その蛋白尿抑制効果はプレドニゾロン 5 mg/kg 投与群で最も強く、0.2 mg/kg 投与群では軽度であった。セファランチンと副腎皮質糖質ステロイドとの併用効果の検討では、PAN 50 mg/kg 投与後 6 日目より見られる著しい蛋白尿はプレドニゾロン 0.2 mg/kg を単独投与した群と、セファランチン 5 mg/kg を単独で投与した群では、その抑制は中等度であったが、両薬剤を併用投与した群で強い蛋白尿抑制効果が認められ、その抑制程度はプレドニゾロン 5 mg/kg を前投与群に相当した。さらに、プレドニゾロンの持続時間の検討では、PAN 50 mg/kg 投与の 24 時間前にプレドニゾロン 3 mg/kg を経口投与した群では蛋白尿は全く抑制されず、PAN 投与の 8 又は 12 時間前にプレドニゾロン 3 mg/kg を投与した群で僅かな抑制傾向が認められた。しかし、プレドニゾロン 3 mg/kg を PAN 投与の 2.5 時間前に投与した群では 6 日目以後の蛋白尿は強く有意に抑制され、プレドニゾロン 3 mg/kg を経口投与の効果は少なくとも 2.5 時間は持続することが分かった。セファランチンを併用することによりプレドニゾロンの作用時間が延長するかどうかの検討では、プレドニゾロン 3 mg/kg を 8 時間前に経口投与しても、PAN 50 mg/kg 投与による蛋白尿を抑制できなかったが、プレドニゾロン投与と同時に、セファランチン 5 mg/kg を腹腔投与した群では蛋白尿は有意に抑制された。このことからセファランチンにはプレドニゾロンの作用効果を延長させる働きがあることが示唆された。

PAN 腎症はヒトの微小変化型ネフローゼ症候群のモデルとされ、PAN は糸球体上皮細胞を主に障害し、その蛋白質漏出のバリアーを破壊することで、高度の蛋白尿をきたすと考えられている。その発症は活性酸素の産生を抑制する薬剤や活性酸素を消費する薬剤を投与することで抑制されることから、活性酸素が重要なメディエーターと考えられている。現在、微小変化型ネフローゼなどのネフローゼ症候群に対しては主に副腎皮質糖質ステロイド剤が使用されることが多いが、その副作用は問題

となっている。セファランチンは細胞膜の安定化作用、抗炎症作用、好中球エラスターゼ、活性酸素の放出を直接的に抑制作用を有すると薬剤とされ、副腎皮質糖質ステロイド様の作用を有する事が示唆されている。セファランチンは既に臨床で使用されている薬剤であるが、これまで腎疾患の分野における使用検討は少ない。本研究で、セファランチンは、ネフローゼ症候群などの代表的な治療薬であるプレドニゾロンと併用することにより、プレドニゾロンの有効使用量を減少させることができ、プレドニゾロンの作用時間を延長させることが認められた。セファランチン単独投与では蛋白尿抑制効果は十分ではないが、プレドニゾロンと併用することで、両者とその作用を補完あるいは増強しあう関係にあると考えられた。現在、ネフローゼ症候群などの代表的な治療薬であるプレドニゾロンの副作用を軽減させる可能性があるセファランチンとの併用療法は臨床的にも考慮されるべき治療法になると考えられた。

審査結果の要旨

本研究は、puromycin aminonucleoside(PAN)腎症を用い、植物性アルカロイド製剤であるセファランチンの蛋白尿抑制効果と、ネフローゼ症候群の治療薬である副腎皮質糖質ステロイド(プレドニゾロン)との併用効果について検討したものである。ラットに PAN を静脈注射すると著しい蛋白尿が認められるが、PAN を投与する 2.5 時間前にプレドニゾロンを前投与すると、用量依存性に蛋白尿が抑制された。両薬剤の併用効果の検討では、併用投与した群で強い蛋白尿抑制効果が認められた。さらに、プレドニゾロンの持続時間の検討では、セファランチンにはプレドニゾロンの作用効果を延長させる働きがあることが示唆された。

セファランチンはこれまで腎疾患の分野における検討は少ないが、本研究でセファランチンは、プレドニゾロンと併用することにより、プレドニゾロンの有効使用量を減少させ、作用時間を延長させることが認められた。セファランチン単独投与では蛋白尿抑制効果は十分ではないが、プレドニゾロンと併用することで、両者とその作用を補完あるいは増強しあう関係にあると考えられた。

以上、本研究はセファランチンが腎疾患治療薬としての意義がある点を明らかにしたことに、学位論文としての価値を認める。