

多発性嚢胞腎におけるトルバプタンとサイアザイド系利尿薬の併用効果：嚢胞抑制と水利尿作用についての検討

著者	王 安邑
号	88
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3807号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00126225

氏名	ワンアンユー 王安邑
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	平成30年9月25日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程)医科学専攻
学位論文題目	多発性嚢胞腎におけるトルバプタンとサイアザイド系利尿薬の併用効果：嚢胞抑制と水利尿作用についての検討
論文審査委員	主査 教授 伊藤 貞嘉 教授 笹野 公伸 教授 高橋 和広

論文内容要旨

背景

トルバプタンはバソプレシン V2 受容体拮抗薬であり、多発性嚢胞腎 (PKD) の嚢胞増大抑制に用いられる。一方で、トルバプタンは水利尿作用により尿量を増加させ、患者の生活の質 (QOL) を低下させる。ヒドロクロロチアジド (HCTZ) は腎性尿崩症で尿量を減少させることができ、トルバプタン誘発の多尿の軽減にも有効である可能性がある。本研究では、HCTZ とトルバプタンの併用効果を嚢胞腎モデルラット (PCK ラット) を用いて検討した。

方法

雄性 PCK ラットを正常飼料 (Cont)、正常飼料+トルバプタン投与、HCTZ 投与、およびトルバプタン+ HCTZ 投与の4つのグループに分け、8週間飼育した。飼育第1週目より正常飼料もしくは0.05%トルバプタン添加飼料を与え、飼育第2週目より溶媒液またはHCTZ (80 mg/kg bw) を1日1回経口投与した。毎週、代謝ケージで24時間尿を回収して尿量を測定した。8週間の飼育後、血漿および尿のを生化学的検査、組織を組織学的および分子的に解析した。

結果

トルバプタン投与群で24時間尿排泄量は有意に増加した。トルバプタン群と比べ、トルバプタンにHCTZを追加した群では3週間経過後で尿量が有意に減少した。嚢胞サイズ、pERKタンパク質発現およびCyclin D1 mRNA発現はトルバプタン群およびトルバプタン+ HCTZ群の両方とも有意に減少し、HCTZの投与はトルバプタンの嚢胞治療効果に影響しなかった。免疫組織染色の結果から尿細管細胞のアクアポリン2は、トルバプタン群で管腔側細胞膜から細胞内への再分布し、トルバプタン+ HCTZ群ではその再分布が減弱していた。また、トルバプタン+ HCTZ群では血中のレニン活性は有意に上昇し、クレアチニンクリアランスは低下した。

結論

PCK ラットにおいて、HCTZ はトルバプタンの嚢胞増大抑制効果に影響することなくトルバプタン由来の多尿を緩和することができた。HCTZ とトルバプタンの併用は PKD 患者のより良い治療と QOL の改善につながる可能性が示された。

審査結果の要旨

博士論文題名 多発性嚢胞腎におけるトルバプタンとサイアザイド系利尿薬の併用効果：
嚢胞抑制と水利尿作用についての検討

所属専攻・分野名 医科学 専攻・腎・高血圧・内分泌学分野

学籍番号 B2MD5144 氏名 王安邑

トルバプタンはバソプレシン V2 受容体拮抗薬であり、多発性嚢胞腎（PKD）の嚢胞増大抑制に用いられる。一方で、トルバプタンは水利尿作用により尿量を増加させ、患者の生活の質（QOL）を低下させる。ヒドロクロチアジド（HCTZ）は腎性尿崩症で尿量を減少させることができ、トルバプタン誘発の多尿の軽減にも有効である可能性がある。本研究では、HCTZ とトルバプタンの併用効果を嚢胞腎モデルラット（PCK ラット）を用いて検討した。

雄性 PCK ラットを正常飼料（Cont）、正常飼料+トルバプタン投与、HCTZ 投与、およびトルバプタン+ HCTZ 投与の 4 つのグループに分け、8 週間飼育した。飼育第 1 週目より正常飼料もしくは 0.05%トルバプタン添加飼料を与え、飼育第 2 週目より溶媒液または HCTZ（80 mg/kg bw）を 1 日 1 回経口投与した。毎週、代謝ケージで 24 時間尿を回収して尿量を測定した。8 週間の飼育後、血漿および尿のを生化学的検査、組織を組織学および分子的に解析した。

トルバプタン投与群で 24 時間尿排泄量は有意に増加した。トルバプタン群と比べ、トルバプタンに HCTZ を追加した群では 3 週間経った後で尿量が有意に減少した。嚢胞サイズ、pERK タンパク質発現および Cyclin D1 mRNA 発現はトルバプタン群およびトルバプタン+ HCTZ 群の両方も有意に減少し、HCTZ の投与はトルバプタンの嚢胞治療効果に影響しなかった。免疫組織染色の結果から尿細管細胞のアクアポリン 2 は、トルバプタン群で管腔側細胞膜から細胞内への再分布し、トルバプタン+ HCTZ 群ではその再分布が減弱していた。また、トルバプタン+ HCTZ 群では血中のレニン活性は有意に上昇し、クレアチニンクリアランスは低下した。

PCK ラットにおいて、HCTZ はトルバプタンの嚢胞増大抑制効果に影響することなくトルバプタン由来の多尿を緩和することができた。HCTZ とトルバプタンの併用は PKD 患者のより良い治療と QOL の改善につながる可能性が示された。

本論文は、トルバプタンにサイアザイド利尿薬の追加投与はトルバプタンの臨床効果を維持しつつ、患者の生活の質を向上させることができることを示した臨床的に意義のある論文である。方法、データの解釈等も適正になされている。よって、本論文は博士(医学)の学位論文として合格と認める。