

## ホ. 薬理作用に関する資料

|                |    |
|----------------|----|
| 総括             | 25 |
| I. 薬理試験の成績     | 25 |
| II. 作用機序に関する考察 | 29 |

## ホ. 薬理作用に関する資料

塩酸イミダプリル（以下 イミダプリルと略す）はカプトプリルやマレイン酸エナラプリルと同様にアンジオテンシン I（AngI）変換酵素（ACE）阻害薬の 1 つである。ACE 阻害薬は、主として AngI からアンジオテンシン II（Ang II）への変換に関する ACE を阻害することにより、昇圧活性の強い Ang II の産生を低下させ、降圧効果を発揮すると考えられている。イミダプリルはその活性代謝物イミダプリラートの ACE 阻害作用に基づき降圧作用を示す、いわゆるプロドラッグであり、高血圧症ならびに腎実質性高血圧症の治療薬として開発された。

近年、ACE 阻害薬は腎を含めた血管系臓器の保護作用に優れていることが明らかとなってきた。ACE 阻害薬の腎保護作用としての機序は、全身の高血圧を是正することに加えて、腎臓に対する直接作用が関与している。すなわち、腎微小循環において、糸球体高血圧及び糸球体過剰濾過の病態を改善すること、ならびに Ang II によるメサンギウム基質及び基底膜などの細胞外基質の増加を抑制することである。これらの作用により、ACE 阻害薬は蛋白尿を減少させ腎機能低下の進行を抑制することが考えられる。

そこで、イミダプリルについて、ストレプトゾトシン（以下 STZ）誘発糖尿病動物で作用を検討した。その結果、イミダプリルは 1 及び 5 mg/kg/日の 28 日間連続経口投与により、STZ 誘発糖尿病マウスの尿中アルブミン排泄量の増加を抑制した。その際、イミダプリルは降圧作用及び腎 ACE 阻害作用も示した。さらに、STZ 誘発糖尿病ラットにおいて、イミダプリラートは 0.1 mg/kg 静脈内投与により、腎微小循環改善の指標の 1 つである糸球体濾過圧を低下させた。従って、イミダプリルはこれらの作用により糖尿病性腎症に対して改善効果をもたらすと考えられる。

### I. 薬理試験の成績

#### 1. 実験的インスリン依存性糖尿病動物に対する作用

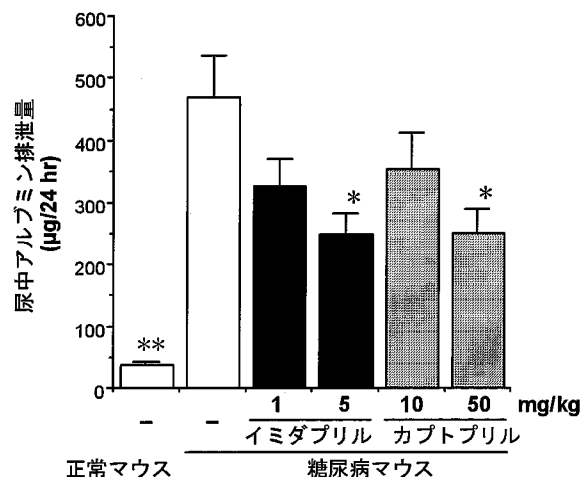
STZ 投与により膵臓機能障害を生じた糖尿病動物を作製し、イミダプリルの糖尿病性腎症ならびに腎機能に対する作用をカプトプリルと比較した。

##### (1) STZ 誘発糖尿病マウスにおける作用

7 週齢の雄性 C57BL/6J マウスを 4 日間の馴化飼育後試験に供した。糖尿病マウスは STZ (5mg/マウス) を尾静脈に注入して作製した。STZ 投与 4 日後、高血糖 (>300mg/dl) を示したマウスをイミダプリル (1 及び 5 mg/kg) 及びカプトプリル (10 及び 50 mg/kg) 投与群、または溶媒 (イオン交換水) 投与群に分けて、それぞれ薬物を 28 日間経口投与した。

イミダプリルは 1mg/kg/日の 28 日間連続経口投与により、尿中アルブミン排泄量の増加に抑

制傾向を示し、5mg/kg/日で有意に抑制し、その抑制の程度は5mg/kg/日の方が大であった。カプトプリル10及び50mg/kg/日はそれぞれイミダプリル1及び5mg/kg/日と同等の効果を示した(図ホ-1)。なお、両薬剤はクレアチニンクリアランスの増加及び腎肥大に影響を及ぼさなかった(表ホ-1)。



図ホ-1 STZ 誘発糖尿病マウスにおける尿中アルブミン排泄量に対する作用

結果は9ないし10例の平均値±標準誤差で示した。\*及び\*\*は各々危険率5%ならびに1%未満で薬剤無処置の糖尿病マウス群との間に有意の差があることを示す(正常マウス群との比較はStudentのt検定, 糖尿病マウス群間の比較はTukey-Kramer型の多重比較)。

表ホ-1 STZ 誘発糖尿病マウスにおける腎肥大及びクレアチニンクリアランス増加に対する作用

|                                 | 正常マウス        |            | 糖尿病マウス        |            |               |            |
|---------------------------------|--------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|
|                                 | -            | -          | イミダプリル(mg/kg) |            | カプトプリル(mg/kg) |            |
|                                 |              |            | 1             | 5          | 10            | 50         |
| 相対腎重量<br>(mg/g)                 | 11.86±0.11** | 19.84±0.72 | 18.37±0.53    | 19.62±0.64 | 20.12±0.55    | 18.58±0.61 |
| 腎糸球体面積<br>(µm <sup>2</sup> )    | 2257±31**    | 3055±69    | 3034±55       | 3040±58    | 2985±45       | 2922±31    |
| クレアチニンクリアランス<br>(ml/min/100g体重) | 1.53±0.06**  | 2.60±0.09  | 2.63±0.25     | 3.08±0.22  | 2.46±0.16     | 2.22±0.16  |

数値は平均±標準誤差 N=8~10

\*\* : p<0.01 vs 糖尿病マウス群

(相対腎重量及び腎糸球体面積はWilcoxonの検定, クレアチニンクリアランスはStudentのt検定)。

イミダプリルは1 mg/kg/日の28日間連続経口投与により、収縮期血圧の低下傾向を示し、5 mg/kg/日で有意に低下し、その低下の程度は5 mg/kg/日の方が大であった。カプトプリルも10 mg/kg/日以上で有意に低下させたが、その低下の程度はイミダプリルよりも強かった。また、イミダプリルは1 mg/kg/日以上での連続経口投与で腎ACE活性を有意に阻害した。カプトプリルも10 mg/kg/日以上で同様に抑制したが、その抑制の程度はイミダプリルよりも弱かった（表ホ-2）。

表ホ-2 STZ 誘発糖尿病マウスにおける降圧及び腎ACE阻害作用

|                        | 正常マウス      |          | 糖尿病マウス        |             |               |            |
|------------------------|------------|----------|---------------|-------------|---------------|------------|
|                        | -          | -        | イミダプリル(mg/kg) |             | カプトプリル(mg/kg) |            |
|                        | -          | -        | 1             | 5           | 10            | 50         |
| 収縮期血圧<br>(mmHg)        | 149±3      | 156±3    | 146±3         | 132±3**     | 129±3***##    | 124±4***## |
| 腎ACE活性<br>(nmol/mg/hr) | 75.5±1.4** | 50.4±1.7 | 11.8±0.7**††  | 9.4±0.6**†† | 34.6±0.9**    | 33.2±2.3** |

数値は平均±標準誤差 N=8~10

\*\* : p<0.01 vs 糖尿病マウス群

## : p<0.01 vs イミダプリル(1mg/kg)投与糖尿病マウス群

†† : p<0.01 vs カプトプリル(50mg/kg)投与糖尿病マウス群

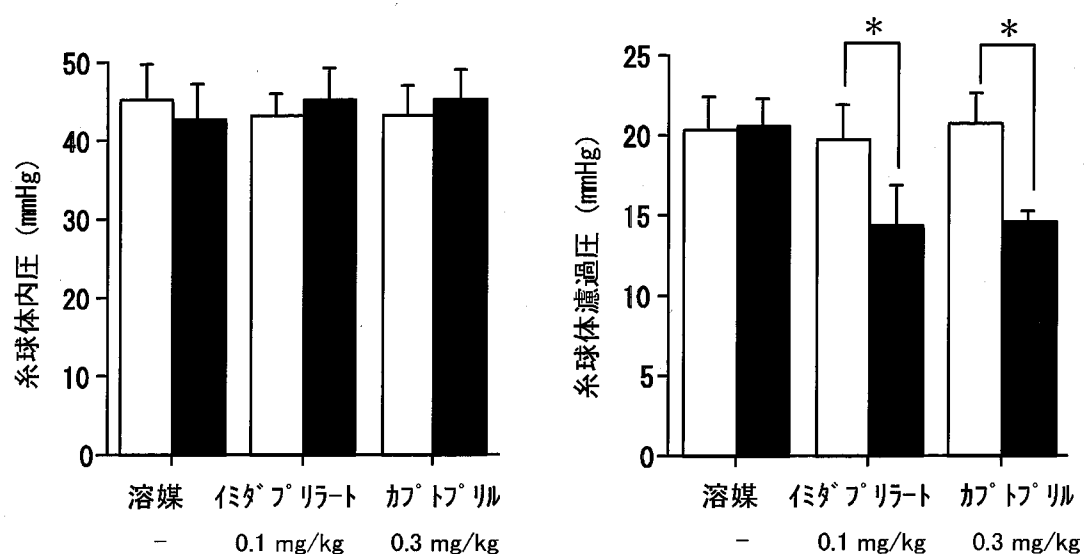
(正常マウス群との比較はStudentのt検定, 糖尿病マウス群間の比較はTukey-Kramer型の多重比較)。

## (2) STZ 誘発糖尿病ラットの腎微小循環に対する作用

5週齢の雄性SDラットを1週間の馴化飼育後試験に供した。糖尿病ラットはSTZ (50 mg/kg)を尾静脈に注入して作製した。STZ投与後12から18日目の糖尿病動物（血漿グルコース濃度>200mg/dl）を用いて試験を実施した。麻酔下、ラット左腎を露出、固定して腎微小循環測定標本作製し、溶媒（生理食塩液）投与群、イミダプリラート（0.1mg/kg）投与群及びカプトプリル（0.3mg/kg）投与群に分けて、それぞれ薬物投与の前後で測定を行った。

STZ 誘発糖尿病ラットにおいて、イミダプリラートは0.1mg/kg 静脈内投与により、糸球体内圧に影響を及ぼさなかったが、糸球体濾過圧を有意に低下させた。カプトプリルも0.3mg/kg 静脈内投与で同様の作用がみられた（図ホ-2）。

またイミダプリラートは輸入、輸出細動脈血管抵抗を有意に低下させた。カプトプリルもほぼ同様の作用を示した。血圧、心拍数、腎血漿流量、糸球体濾過量及び濾過率は両薬剤で有意な変化は認められなかった。単一糸球体濾過量はイミダプリラートでは有意な増加作用が、カプトプリルでは増加傾向（p=0.06）がみられた（表ホ-3）。



図ホ-2 STZ 誘発糖尿病ラットにおける糸球体内圧及び糸球体濾過圧に対する作用

結果は6ないし7例の平均値±標準誤差で示した。\*は危険率5%未満で薬剤投与前値に対して有意の差があることを示す(対応のあるStudentのt検定)。□：投与前，■：投与後。

表ホ-3 糖尿病ラットにおける腎微小循環に対する作用

|                                                              | 溶媒(生理食塩液)<br>1 ml/kg, i.v. |           | イミダプリラート<br>0.1 mg/kg, i.v. |            | カプトプリル<br>0.3 mg/kg, i.v. |            |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------|-----------------------------|------------|---------------------------|------------|
|                                                              | 投与前                        | 投与後       | 投与前                         | 投与後        | 投与前                       | 投与後        |
| 糸球体濾過量<br>(ml/min)                                           | 3.09±0.34                  | 2.79±0.09 | 2.82±0.26                   | 2.95±0.32  | 2.42±0.35                 | 3.25±0.78  |
| 単一ネフロン<br>の糸球体濾過<br>量(nl/min)                                | 41.0±5.3                   | 40.9±6.6  | 31.6±4.9                    | 40.9±6.1*  | 25.3±3.4                  | 34.2±4.5   |
| 輸入細動脈<br>血管抵抗<br>(dyn·s·cm <sup>-5</sup> ×10 <sup>10</sup> ) | 2.15±0.24                  | 2.09±1.32 | 3.01±0.68                   | 1.83±0.39* | 3.58±0.61                 | 2.17±0.45* |
| 輸出細動脈<br>血管抵抗<br>(dyn·s·cm <sup>-5</sup> ×10 <sup>10</sup> ) | 0.69±0.30                  | 0.54±0.13 | 0.98±0.37                   | 0.47±0.15* | 1.06±0.25                 | 0.83±0.28  |

数値は平均±標準誤差 N=6または7

\*:p<0.05 投与前値に対して(対応のあるStudentのt検定)

## II. 作用機序に関する考察

一般に高血圧は糖尿病性腎症を進行させるといわれている<sup>1)</sup>。糖尿病マウスにおいて、イミダプリルの連続投与は用量依存的に降圧作用を示した。従って、イミダプリルの尿中アルブミン排泄抑制機序には少なくとも一部に降圧作用の関与が考えられた。同様に検討したカプトプリルもイミダプリルと同程度の尿中アルブミン排泄抑制作用を示したが、カプトプリルの降圧効果の方がイミダプリルの作用よりも強力であった。また、糖尿病ラットにおいて、イミダプリラートの腎微小循環改善作用は降圧作用に依存しなかった。このように、イミダプリルの尿中アルブミン排泄抑制作用は降圧効果以外の機序も考えられる。

ACE 活性はレニン-アンジオテンシン系における Ang II 産生の律速段階の 1 つと考えられている<sup>2)</sup>。Ang II 産生上昇により腎臓では細胞外マトリックスやメサングウム細胞が増加する<sup>3,4)</sup>。腎臓における ACE の局在は主に血管内皮、糸球体及び近位尿細管に認められているが、量的には近位尿細管により多いと考えられている<sup>5)</sup>。STZ 誘発糖尿病マウスでは腎全体の ACE 活性が正常に比べ低下していた。このことは STZ 誘発糖尿病ラットでの報告<sup>6)</sup>と一致し、この報告では近位尿細管の ACE 発現の減少ならびに血管内皮及び糸球体での ACE 発現の増加が示されている。従って、糖尿病マウスの腎 ACE 活性の低下は近位尿細管の ACE 発現の減少が考えられた。一方、糖尿病マウスでも血管内皮及び糸球体の ACE 発現の増加が認められたことから、ACE が輸出細動脈の収縮及び糸球体硬化に関与していると考えられる。最近、STZ 誘発糖尿病ラットの腎糸球体において、糸球体硬化進展に関与する ICAM-1、VCAM-1 及び MCP-1 の発現増加によるマクロファージの浸潤及び TGF- $\beta$  とその受容体の発現増加による細胞外マトリックスの増加が示され、また ACE 阻害薬はこれらを有意に抑制したと報告された<sup>7,8)</sup>。従って、ACE 阻害薬は血行動態の改善に加え糸球体硬化の進展抑制も有し、これらの作用が蛋白尿減少ならびに腎機能低下の進行阻止に関与していると考えられる。糖尿病マウスにおいて、イミダプリルは有意な腎 ACE 阻害作用を示した。このようにイミダプリルの尿中アルブミン排泄抑制機序には腎 ACE 阻害作用も関与していることが示唆された。

糖尿病性腎症の発症・進展には糸球体高血圧及び糸球体過剰濾過が重要な役割を果たしている<sup>9)</sup>。そこで、イミダプリルの腎微小循環系に対する作用を検討した。STZ 誘発糖尿病ラットにイミダプリラートを投与すると、糸球体内圧には影響を及ぼさなかったが、糸球体濾過圧は低下した。また、輸入及び輸出細動脈血管抵抗を共に低下させた。従って、イミダプリラートは輸入及び輸出細動脈を拡張させ、濾過面である糸球体係蹄壁への負荷を低下させることで糖尿病ラットの腎障害を軽減させると考えられた。一方、イミダプリラートは単一糸球体濾過量を増加させた。糖尿病性腎症ラットを用いた AT1 拮抗薬ロサルタンの成績も本試験成績と同様の結果が得られており<sup>9)</sup>、またイミダプリラートを麻酔イヌに静脈内投与すると全身血圧は低下するが、腎血管抵抗が低下し、腎血流量ならびに糸球体濾過量が増加することが知られてい

る<sup>10)</sup>。本試験では直接腎血流量を測定していないが、腎血管抵抗の低下に伴って腎血流量が増加し、単一糸球体濾過量も増大したものと考えられた。さらに、このモデルではイミダプリラートが降圧作用を示さなかったことから、腎微小循環改善作用は腎臓に対する直接作用（おそらく腎 ACE 阻害作用）が関与している可能性が高い。

ACE 阻害薬はその薬理学的性質上、レニン-アンジオテンシン系の他に、キニン-カリクレイン系にも影響を及ぼすことが考えられる。高血圧自然発症ラットにおけるキニン-カリクレイン系に対する検討では、イミダプリルは血管、血漿及び尿中キニン-カリクレイン系のパラメータが降圧を増強すると考えられる方向に変化する傾向を示し、またブラジキニン分解酵素であるキニナーゼ II 阻害作用によると思われるブラジキニン増強作用を示した<sup>11)</sup>。従って、これらキニン-カリクレイン系に対する作用もイミダプリルの降圧作用や腎機能改善作用<sup>12)</sup>に一部関与している可能性がある。

イミダプリルはカプトプリルと同様に糖尿病マウスの尿中アルブミン排泄量を抑制したが、腎肥大及びクレアチニンクリアランスの増加に影響を及ぼさなかった。この結果は STZ 誘発糖尿病動物に対する ACE 阻害薬の短期（4～8 週間）投与の報告<sup>13-15)</sup>と一致している。一方、ACE 阻害薬の長期（12 週間以上）投与の報告<sup>15,16)</sup>では腎肥大及び糸球体過剰濾過の抑制が認められている。従って、STZ 誘発糖尿病腎症に対する ACE 阻害薬の効果は投与期間にも依存していると考えられた。

以上、イミダプリルは糖尿病性腎症に対し、蛋白尿を減少させ腎機能低下の進行を抑制することが考えられる。また、その機序には腎 ACE 阻害作用が大きく寄与している可能性がある。

引用文献

1. 新臨床内科学 (第7版) p1155-1156 1997年発行 医学書院
2. Müller, D.N., et al. Hypertension 29, 98-104, 1997.
3. Gomez-Garre, D., et al. Hypertension 27, 885-892, 1996.
4. Kagami, S., et al. J. Clin. Invest. 93, 2431-2437, 1994.
5. Marchetti, J., et al. Kidney Int 31, 744-751, 1987.
6. Anderson, S., et al. Am J Physiol 265, F477-F486, 1993.
7. Sassy-Prigent, C., et al. Diabetes 49, 466-475, 2000.
8. Hill, C., et al. Diabetologia 44, 495-500, 2001.
9. Brenner, B.M., et al. Kidney Int. 23, 647-655, 1983.
10. Nishiyama, K., et al. Arzneim.-Forsch/ Drug Res 42, 451-456, 1992.
11. Kubo, M., et al. Jpn. J. Pharmacol. 53, 201-210, 1990.
12. 新生理科学大系 循環の生理学 (第16巻) p326-327 1991年発行 医学書院
13. Tikkanen, T., et al. Hypertension 32, 778-785, 1998.
14. Yotsumoto, T., et al. Jpn. J. Pharmacol. 75, 59-64, 1997.
15. Sassy-Prigent, C., et al. Lab. Invest. 73, 64-71, 1995.
16. Gilbert, R.E., et al. Diabetes 47, 414-422, 1998.