

学 位 論 文 要 旨

氏名 甲斐 みちの

題 目 : Clinical evaluation of plasma aldosterone concentration and eplerenone treatment in cats and dogs with chronic kidney disease

(慢性腎臓病の猫と犬における血漿アルドステロン濃度およびエプレレノン治療の臨床学的評価)

論文要旨 :

Aldosterone is a steroid hormone synthesized in the adrenal cortex and is part of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). It accelerates renal sodium retention and elimination of potassium through its action on the mineralocorticoid receptor (MR), and has a major role in regulating body fluid volume and blood pressure. Excessive secretion of aldosterone and activation of the MR cause cardiovascular inflammation, fibrosis and remodeling, and tubulointerstitial fibrosis and glomerular injury in the kidney. There are several reports on plasma aldosterone concentration (PAC) in healthy, chronic kidney disease (CKD), systemic hypertension, and chronic heart failure in cats and dogs. Measurement of urinary aldosterone/creatinine ratio has also been reported in cats and dogs. However, it has been suggested that measuring aldosterone in feline urine using the available methodology has limited or no utility in investigating feline hypertension associated with CKD. It may be important to evaluate PAC in cats and dogs with CKD associated with the activation of RAAS.

On the other hand, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin receptor blockers suppress the RAAS during hypertensive, renal, and cardiac diseases in cats. The Randomized Aldactone Evaluation Study in humans showed that the aldosterone antagonist, spironolactone, reduced the mortality of patients with chronic heart failure who received ACEI and loop diuretics. Spironolactone also reportedly reduced the mortality rate in cats with congestive heart failure secondary to cardiomyopathy. Another selective aldosterone antagonist, eplerenone, not only antagonizes MR but also blocks the nongenomic effects of aldosterone in vascular tissues not susceptible to spironolactone. These effects of eplerenone may be more effective than spironolactone in treating hypertension due to vasoconstriction. Although eplerenone reduces mortality and hospitalization in human patients with chronic heart failure, there are no available reports on eplerenone's use in feline practice.

Since elevated PAC is a risk factor for kidney injury in humans, and MR antagonists are beneficial in rodent models of CKD and human patients, it was hypothesized that if an elevated PAC is detectable in the early stages of the disease in cats, the use of eplerenone may prolong lifespan. However, the relationship between PAC and the survival time in cats and dogs with CKD has not been investigated. Therefore, this study aimed to investigate PAC in cats and dogs with CKD, and evaluate the influence of high PAC on the survival time of CKD animals and the effect of treatment with eplerenone in CKD cats with high PAC.

In chapter 1, PAC in cats with CKD was investigated retrospectively, and the survival time of cats with

high PAC was evaluated. Furthermore, the effect of treatment with eplerenone on survival time in CKD cats with high PAC was examined prospectively. The eplerenone study was conducted including both cats with CKD only and CKD cats complicated cardiac disease or systemic hypertension. The PAC was measured retrospectively in blood samples obtained from 156 client-owned cats that visited a veterinary hospital. The cats were designated into 2 groups: clinically healthy ($n = 101$) and CKD ($n = 55$). The PAC was measured by solid-phase radioimmunoassay. Median (minimum–maximum) PAC in healthy cats was 97 (10–416) pg/mL and the upper limit (95th percentile) was 243 pg/mL. In the CKD group, PAC [126 (10–981) pg/mL] was significantly higher than in the clinically healthy group. In the CKD group as classified by the International Renal Interest Society (IRIS) stage, the PACs were higher in IRIS stage 2 than in the healthy group. Similarly, PACs in IRIS stage 3 and 4 cats were higher than in the healthy group. In cats with CKD, the survival time of those with high PAC ($n = 16$) (> 243 pg/mL) was significantly shorter than that of those ($n = 39$) with normal PAC. In cats with high PAC and CKD, eplerenone administration (2.5 to 5 mg/kg body weight; $n = 8$) prolonged significantly the survival compared to cats not receiving eplerenone ($n = 18$). These results indicated that PAC could be a prognostic marker of CKD in cats and that eplerenone may prolong the survival in cats with CKD and high PAC complicated with cardiac disease or hypertension.

In chapter 2, PAC in dogs with CKD was investigated retrospectively, and the survival time of CKD dogs with high PAC was evaluated. PAC was measured in blood samples obtained from 145 client-owned dogs. The dogs were divided into two groups: clinically healthy ($n = 106$) and CKD ($n = 39$). In clinically healthy group, median (minimum–maximum) PAC was 56 (10–250) pg/mL, and the upper limit (95th percentile) was 182 pg/mL. PAC (median 69 pg/mL; range 10–553 pg/mL) in CKD group was significantly higher than in the healthy group. In the CKD group as classified by IRIS stage, PAC (median 97 pg/mL) in IRIS stage 2 and 3 was significantly higher than in the healthy group. A significant positive correlation between PAC and IRIS stage was observed in CKD dogs, suggesting that the lower survival rate in high PAC group may be related to severity of CKD. In dogs with CKD, the survival time of those with high PAC ($n = 10$) (> 182 pg/mL) was significantly shorter than that of those with normal PAC ($n = 24$). These results suggested that high PAC might indicate shorter survival time in dogs with CKD.

In conclusion, this study revealed that both cats and dogs with CKD had significantly higher PAC than clinically healthy animals. In CKD, the survival time of cats and dogs with high PAC was significantly shorter than those with normal PAC. The use of eplerenone also significantly prolonged the survival of cats with high PAC in CKD complicated with cardiac disease or hypertension. This study proposes PAC as a prognostic marker of cats or dogs with CKD. Eplerenone may be useful in prolonging cats' survival with high PAC in CKD complicated with cardiac disease or hypertension. However, further study on PAC level in CKD progression and treatment response in a larger population may be required. This study provided new information on the relationship between PAC and the survival of cats or dogs with CKD, and the effect of eplerenone treatment for the survival time of cats with high PAC and CKD.

学位論文審査の結果の要旨

氏 名	甲 斐 み ち の
審 査 委 員	主 査： 鳥取大学 教 授 日 笠 喜 朗
	副 査： 鹿児島大学 教 授 矢 吹 映
	副 査： 鳥取大学 教 授 今 川 智 敬
	副 査： 鳥取大学 教 授 竹 内 崇
	副 査： 鳥取大学 准教授 原 田 和 記
題 目	Clinical evaluation of plasma aldosterone concentration and eplerenone treatment in cats and dogs with chronic kidney disease (慢性腎臓病の猫と犬における血漿アルドステロン濃度およびエプレレノン治療の臨床学的評価)
<p>審査結果の要旨：</p> <p>アルドステロンはレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)の一部を構成し、ミネラルコルチコイド受容体(MR)への作用により腎でのナトリウム貯留とカリウム排泄を促進し、体液量や血圧調節に重要な役割を担う。アルドステロンの過剰分泌とMRの活性化は、心血管系の炎症、線維化、リモデリングおよび腎尿細管間質線維化や糸球体傷害を起こすことが知られる。犬と猫における慢性腎臓病(CKD)、高血圧および慢性心不全で血漿アルドステロン濃度(PAC)と尿中アルドステロン/クレアチニン比が幾つか報告されているが、尿中アルドステロンはCKD猫の評価に利用できないとの報告もあり、CKDの犬と猫におけるRAAS活性化に対してPACを評価することは重要である。一方、アルドステロン拮抗薬のスピロラクトンは、ヒト慢性心不全患者の死亡率を減少することが示され、猫でもうっ血性心不全の死亡率を低下させる。別のアルドステロン拮抗薬のエプレレノンはMRへの拮抗だけでなく、スピロラクトン非感受性の血管におけるアルドステロンの非ゲノム作用を抑制する。このようなエプレレノンの作用は高血圧治療においてスピロラクトンより優れる可能性がある。エプレレノンはヒト慢性心不全患者の死亡率と入院率を低下させるとの報告があるが、猫へのエプレレノンの使用に関する臨床報告はない。PAC上昇はヒト腎傷害の危険因子であり、猫においてPAC上昇が疾患の初期段階で検出された場合、エプレレノンの使用は猫の寿命を延ばす可能性がある。しかし、CKD猫と犬におけるPACと生存期間との関係はこれまでに報告がなされていない。このような背景から、本研究は、CKDの猫と犬におけるPACを調査し、高PACがCKD動物の生存期間に与える影響および高PACを示すCKD猫におけるエプレレノン治療の効果を評価することを目的としたものである。</p> <p>第1章では、CKD猫のPACを回顧的に調査し、高PACを示す猫の生存期間を評価した。さ</p>	

らに、PAC の高い CKD 猫の生存期間に対するエプレレノン治療の効果を前向き研究により調べた。エプレレノン治療は合併症を伴わない CKD 猫および心疾患または全身性高血圧を併発した CKD 猫の両方を対象に実施した。動物病院を受診した飼い猫 156 頭から採取した血液サンプルは、臨床的に健康な猫 (健康群、101 頭) と CKD 猫 (CKD 群、55 頭) の 2 群に分け、PAC はラジオイムノアッセイ固相法により測定した。健康群の PAC 中央値 (最小値-最大値) は 97 (10-416) pg/mL、上限値 (95 パーセンタイル) は 243 pg/mL であった。CKD 群の PAC 中央値 (最小値-最大値) は 126 (10-981) pg/mL であり、健康群に比べ CKD 群の PAC は有意に高値を示した。CKD 群の International Renal Interest Society (IRIS) ステージ分類では、IRIS ステージ 2 の PAC は健康群に比べ高値を示した。同様に、IRIS ステージ 3 および 4 の PAC は健康群に比べ高値を示した。CKD 群において、高 PAC (>243 pg/mL) を示した CKD 猫 (16 頭) の生存期間は正常 PAC 猫 (39 頭) に比べ有意に短かった。高 PAC の CKD 猫においてエプレレノン (2.5 ~5 mg/kg) を経口投与した猫 (8 頭) は非投与の猫 (18 頭) に比べて生存期間が有意に延長した。これらの結果から、PAC は猫における CKD の予後マーカーとなる可能性があり、心疾患や高血圧を併発した高 PAC を示す CKD 猫へのエプレレノン投与は生存期間を延長することを示唆した。

第 2 章では、CKD 犬の PAC を回顧的に調査し、高 PAC を示す CKD 犬の生存期間を評価した。動物病院を受診した飼い犬 145 頭から採取した血液サンプルは、臨床的に健康な犬 (健康群、106 頭) と CKD 犬 (CKD 群、39 頭) の 2 群に分け、PAC は第 1 章と同様の方法で測定した。健康群の PAC 中央値 (最小値-最大値) は 56 (10-250) pg/mL、上限値 (95 パーセンタイル) は 182 pg/mL であった。CKD 群の PAC 中央値 (最小値-最大値) は 69 (10-553) pg/mL であり、健康群に比べ CKD 群の PAC は有意に高値を示した。CKD の IRIS ステージ分類では、IRIS ステージ 2 および 3 の CKD 群の PAC は健康群に比べ有意に高値を示した。高 PAC (>182 pg/mL) を示す CKD 群 (10 頭) の生存期間は正常 PAC の CKD 群 (24 頭) に比べ有意に短かった。CKD 犬では PAC と IRIS ステージ間に有意な正の相関がみられ、高 PAC 群における生存期間の短縮は CKD の重症度に関連する可能性を示唆した。以上より、CKD 犬では PAC が高いほど生存期間が短くなることを示唆した。

以上のように、本研究は、猫と犬のいずれにおいても CKD 動物は健康動物に比べ高い PAC を示すことを明らかにし、高 PAC を示す CKD 猫と犬の生存期間はそれぞれ正常 PAC の CKD 動物に比べ短いことを明らかにした。さらに、エプレレノン治療は高 PAC を示す CKD 猫または心疾患や高血圧を併発した高 PAC の CKD 猫の生存期間を延長することを明らかにした。本研究は PAC が CKD の犬と猫の予後判定のマーカーになり得ることを提案したとともに、高 PAC の CKD 猫に対するエプレレノン治療の効果について新たな情報を提供したものである。本研究で得られた新知見は、猫と犬における慢性腎臓病の診断と治療に対して臨床学的に有用であると評価された。以上により、本論文は博士 (獣医学) の学位論文として十分な価値を有するものと判定した。