

背景

日本では透析導入に移行する末期腎機能患者が年々増加しており，その原因として糖尿病性腎症が約 40%を占めている．糖尿病性腎症の薬物療法として，降圧剤であるレニン・アンジオテンシン系 (RAS) 抑制薬の投与が腎症進行抑制につながることを実証されており，臨床で応用されている．さらに，RAS 抑制薬を常用量から増量することによって，顕性腎症への移行率の減少や微量アルブミンの正常化といった腎症進展抑制効果も報告されている．しかし，RAS 抑制薬の増量により低血圧・血清カリウム値の上昇を生じる危険性が高くなることも知られており，実臨床において増量し難い症例も散見される．既知の報告で，プロスタグランジン I₂ (PGI₂) アナログ製剤は糸球体過剰濾過を起こさず，腎症進展抑制を認めたという報告がある．閉塞性動脈硬化症 (ASO) の治療薬である PGI₂ アナログ製剤のベラプロストナトリウム (BPS) による腎保護効果の報告は散見されるが，糖尿病性腎症における RAS 抑制薬と BPS との併用した場合の腎保護効果の報告はこれまでにない．また，糖尿病性腎症と ASO を合併した患者の予後が悪いことも知られている．透析導入が年々増加している現状を踏まえ，RAS 抑制薬と BPS の併用した場合の腎保護効果を検討した．

対象と方法

RAS 抑制薬を内服中の 30 歳以上の ASO を合併した糖尿病性腎症患者を対象とした (hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c} ; NGSP) 6.5%以上で，糖尿病腎症の病期分類 II・III・IV期 (日本糖尿病学会・日本腎臓病学会による糖尿病性腎症合同委員会病期分類：2001 年)，ASO の Fontaine 分類 I・II度)．除外基準は，1 型糖尿病，HbA_{1c} 8.0%以上，血清クレアチニン (Cre) 3mg/dl 以上，重篤な肝機能障害とした．

本研究は，非盲検無作為化比較臨床研究である．対象患者を，RAS 抑制薬に 120μg/日の BPS を追加した群 (BPS 群)，RAS 抑制薬のみ継続した群 (コントロール群) へと無作為割付を行い，0，12，24，48 週間後に，腎機能指標として Cre，推定糸球体濾過量 (eGFR : estimated glomerular filtration rate)，シスタチン C，ASO の指標として足関節上腕血圧比 (Ankle Brachial Index : ABI) を評価した．

本研究は日本医科大学附属病院薬物治験審査委員会での承認を受け実施し，UMIN000010035 に登録を行った臨床研究である．

結果

対象患者は 26 例，平均年齢は 67.3 ± 10.7 歳，男性が 88.0%であった．両群間の患者背景に有意差は認めなかった．48 週間後，血圧はコントロール群 ($136.7 \pm 18.2 \rightarrow 132.2 \pm 18.7$ mmHg, $p = 0.94$)，BPS 群 ($129.9 \pm 21.2 \rightarrow 136.1 \pm 17.3$ mmHg, $p = 0.63$)といずれも有意な変化は認めなかった．腎機能指標に関しては，コントロール群でシスタチン C ($1.77 \pm 0.61 \rightarrow 2.18 \pm 0.86$ mg/l, $p < 0.001$)，Cre ($1.64 \pm 0.87 \rightarrow 2.34 \pm 1.53$ mg/dl, $p < 0.001$)，1/Cre ($0.82 \pm 0.47 \rightarrow 0.65 \pm 0.47$, $p = 0.003$)，eGFR ($43.9 \pm 26.1 \rightarrow 34.0 \pm 24.6$ ml/min/1.73m², $p = 0.004$)と有意に悪化した．一方，BPS 群では有意な悪化を認めなかった (シスタチン C : $1.79 \pm 0.55 \rightarrow 1.80 \pm 0.57$ mg/l, Cre : $1.71 \pm 0.75 \rightarrow 1.66 \pm 0.81$ mg/dL, 1/Cre : $0.66 \pm 0.19 \rightarrow 0.71 \pm 0.25$, eGFR : $35.8 \pm 10.8 \rightarrow 38.7 \pm 14.4$ ml/min/1.73m²)．それぞれの腎機能指標における変化率に関しても，コントロール群が BPS 群と比較して有意に悪化を認めた (シスタチン C : $p = 0.017$, Cre : $p = 0.003$, 1/Cre : $p = 0.004$, eGFR : $p = 0.004$)．

考察

我々の研究の結果，ASO合併糖尿病性腎症患者において，RAS抑制薬単剤と比較してBPSとRAS抑制薬の併用により腎保護効果をもたらす可能性が示唆された．観察期間中の収縮期血圧に有意な変化を認めなかったことから，BPSは血圧とは無関係に腎保護効果を示す可能性がある．糖尿病性腎症では，糸球体の輸入・輸出細動脈の両方の拡張が起こるが，輸入細動脈の拡張がより大きいため，輸入細動脈と輸出細動脈径の間にアンバランスが生じ，糸球体内圧の上昇をきたし，糸球体高血圧と糸球体過剰濾過が引き起こされる．輸入細動脈に比べて輸出細動脈の拡張が小さい原因に関しては，輸出細動脈の方がアンジオテンシン II に対する反応性が強いため相対的に輸出細動脈が収縮した状態になると考えられ，RAS抑制薬は輸出細動脈を拡張することによって糸球体内圧を低下させて腎保護効果を示す．一方，BPSは輸入細動脈での内皮細胞型NO合成酵素 (eNOS) の発現を低下させ，輸入細動脈の拡張を是正し糸球体過剰濾過を抑制するものと考えられる．これまでの腎障害モデルラットやヒト糖尿病での研究で，BPS投与により糸球体濾過圧が上昇せず輸出入細動脈血管抵抗比の悪化を阻止できたことが報告されており，本研究を支持するものである．以上より，BPSは血圧には依存せず腎不全の進展抑制に有用となり得ると考えた．

本研究の限界として，単施設で対象数が小さく，非盲検試験であることがあげられ大規模臨床研究の結果が待たれる．

結語

ASO 合併 2 型糖尿病性腎症患者において，BPS と RAS 抑制薬の併用は腎保護効果をもたらす可能性が示唆された．