



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	第 1031 号
氏名	小野 水面
授与年月日	平成 26 年 3 月 25 日
学位論文の題名	<p>PREDICTORS OF PROTEINURIA REDUCTION BY MONOTHERAPY WITH AN ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER, OLMESARTAN</p> <p>(アンジオテンシン受容体拮抗薬による蛋白尿減少の予測式の確立)</p> <p>J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. (in-press), 2011</p>
論文審査担当者	<p>主査： 郡 健二郎</p> <p>副査： 三島 晃, 大手 信之</p>

論文内容の要旨

【目的】慢性腎臓病 (CKD) において糸球体濾過量 (GFR) はアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) を含む降圧治療の効果を制限する主要な因子であることが示唆されている。また ARB 投与によって達成されたアルブミン尿の程度は、末期腎不全のみならず心血管事故のリスクを反映すると考えられている。そこで、ARB 単剤治療後のアルブミン尿レベルを GFR などを活用することによって治療前に予測し得るか否か検討した。

【方法】糖尿病性腎症やネフローゼ症候群を除外した微量アルブミンレベル以上の蛋白尿を有する 45 例の CKD を対象に ARB である olmesartan 5-40 mg を 8 週間投与し、その前後で血漿レニン活性 (PRA)、GFR、24 時間平均の血圧および尿アルブミン排泄率 (AER) を測定した。AER の減少を、治療前の各パラメーターを用いて予測可能か否かを解析した。

【結果】ARB 投与前後で PRA は $1.3 \pm 0.8 \rightarrow 9 \pm 11$ ng/ml/hr ($p=0.0002$)、GFR は $83 \pm 41 \rightarrow 70 \pm 36$ ml/min ($p=0.003$) と有意な変化を示し、平均血圧 ($96 \pm 13 \rightarrow 86 \pm 13$ mmHg: $p<0.0001$)、AER ($614 \pm 630 \rightarrow 343 \pm 472$ mg/day: $p<0.0001$) 共に減少した。AER は、治療前後共に治療前の GFR と逆相関した (前: $r=-0.28$, $p=0.10$; 後: $r=-0.44$, $p=0.008$)。AER の減少は、PRA ($r=0.34$, $p=0.047$) や olmesartan 投与量 ($r=0.36$, $p=0.04$) と正相関した。AER 減少の絶対値自体は、GFR と相関しなかった ($r=0.10$, $p=0.56$) が、その % 減少率は、治療前 GFR と正相関 ($r=0.37$, $p=0.027$) した。重回帰分析では、AER 減少 (mg/day) の 64 % は、治療前の AER ($r=0.76$, $F=45.2$)、GFR ($r=0.36$, $F=8.1$) および PRA ($r=0.27$, $F=5.7$) で説明可能であった ($\text{multiple } R=0.80$, $p<0.0001$)。その結果、AER 減少の予測値と実測値の間には、強い直相関 ($R^2=0.64$, $p<0.0001$) が認められた。

【考察】ARB 単剤による蛋白尿の減少は、治療前の GFR などを活用すれば、64 % 程度は予測可能と考えられる。降圧効果と同様に、ARB の蛋白尿抑制効果は腎機能が保持されている患者ほど大きく獲得されることが示された。治療前にどの程度、蛋白尿を減少させ得るかを予め予測することは、予後を考える上でも貴重な情報になると考えられる。

論文審査の結果の要旨

アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) 投与によるアルブミン尿の低下により、末期腎不全への進行と心血管事故リスクが減少することが明らかになっている。そこで、ARB 単剤治療による抗アルブミン尿効果が治療前の GFR レベルから予測可能かを、申請者は検討した。アルブミン尿 (≥ 30 mg/day) を有する CKD 男性 22 名、女性 13 名を対象とし、糖尿病性腎症・ネフローゼ症候群・降圧薬や利尿薬服用者を除外した。診察室血圧 $<130/80$ (蛋白尿 ≥ 1 g/day では $<125/75$) mmHg を降圧目標として ARB の一つ olmesartan 5-40 mg を 8 週間投与前後で、24 時間携帯型血圧測定で得られた平均血圧 (MAP) および尿中アルブミン排泄量 (AER, mg/day), GFR, 血漿レニン活性 (PRA)、血清アルドステロン濃度 (PAC) を測定した。

その結果、ARB 投与により MAP は 96 ± 13 から 86 ± 13 mmHg ($p<0.0001$)、GFR は 83 ± 41 から 70 ± 36 ml/min ($p=0.003$)、AER は 614 ± 630 から 343 ± 472 mg/day ($p<0.0001$) へと有意に減少した。PRA は 1.3 ± 0.8 から 9 ± 11 ng/ml/hr ($p=0.0002$) と増加した。治療後の AER は治療前の GFR と負の相関を示した ($r=-0.44$, $p=0.008$)。AER の減少は PRA ($r=0.34$, $p=0.047$) や olmesartan 投与量 ($r=0.36$, $p=0.04$) と正相関した。AER 減少の絶対量 (mg/day) は GFR と相関しなかったが、減少率 (%) は治療前 GFR と正相関した ($r=0.37$, $p=0.027$)。AER 減少絶対量 (mg/day) を説明する治療前の臨床パラメータは血圧, PAC, ARB 投与量ではなく、治療前の AER ($\beta=0.76$, $F=45.2$)、GFR ($\beta=0.36$, $F=8.1$) および PRA ($\beta=0.27$, $F=5.7$) であった (multiple $R=0.80$, 重寄与率 0.64, $p<0.0001$)。これらの結果から AER 減少の予測式 Δ AER (mg/day) = $0.37 \times$ baseline AER (mg/day) + $2.37 \times$ GFR (ml/min) + $97.33 \times$ PRA (ng/ml/hr) - 282.38 を求めた。

治療前の AER, GFR, PRA それぞれが降圧療法による蛋白尿減少に関連することはすでに知られていたが、ARB 単剤投与による蛋白尿の減少を説明する多変量解析によってこれら 3 因子の関与を明らかとした点が本研究の特徴である。なお本研究の限界は糖尿病やネフローゼを除外しており、対象が CKD 患者全般を反映するものではないことである。

これらの内容を申請者により報告後、第 I 副査の三島晃先生からは、用いた薬剤の理由は? 食塩摂取制限をどのように指導したか? など 10 項目が、第 II 副査の大手信之先生からは主科目として蛋白尿、血尿の診断法は? CKD のガイドラインの変遷は? などの 3 項目が、主査の郡健二郎からは、計算式には他にどんな因子があると思うか? アルブミンの検査値の表示法など 6 項目の質問があった。これらいずれの質問にも概ね的確に返答をし、大学院修了者に相応しい学力を揃えているものと判定した。

本論文は、尿中微量アルブミンは腎および心血管障害の予測因子になるとの知見を証明し、新しい治療指針を示すものとして申請者には博士(医学)の学位を授与するに値すると審査委員会は判定した。