遠藤　渓より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2648 号

学位申請者　：　遠（えん）　藤（どう）　渓（けい）

主　論　文　：　Probucol suppresses initiation of chronic hemodialysis therapy and renal dysfunction-related death in diabetic nephropathy patients: Sakura study

（プロブコールは糖尿病腎症患者の透析導入と腎不全死を抑える：佐倉スタディ：プロブコールの長期介入試験）

著　　者　：　Kei Endo, Atsuhito Saiki, Takashi Yamaguchi, Kiyoshi Sakuma, Hidehisa sasaki, Noriko Ban, Hidetoshi Kawana, Daiji Nagayama, Ayako Nagumo, Masahiro Ohira, Tomokazu Oyama, Takeyoshi Murano, Yoh Miyashita, Shigeo Yamamura, Yasuo Suzuki, Kouji Shirai, Ichiro Tatsuno

公　表　誌　：　Journal of Atherosclerosis and Thrombosis
(Online 掲載：http://www.jstage.jst.go.jp/browse/jat/advpub/0/_contents)

論文内容の要旨　：

【背景・目的】

糖尿病腎症は進行すると腎不全に陥り、透析導入が必要となったり、死亡したりする。糖尿病腎症に対し、血糖コントロール・血圧コントロール・ACE 阻害剤や ARB に使用が有効であることが報告されているが、透析導入される患者は増え続けている。糖尿病腎症の進行には酸化ストレスの関与が言われており、またプロブコールは抗酸化作用を有した脂質低下剤である。そこで今回我々はプロブコールが糖尿病腎症の進行に効果があるか検討した。また佐倉スタディと名付けた。

【方法】

対象は 162 名の糖尿病腎症患者（随時尿アルブミン 300mg/g/Cr 以上)。プロブコール投与群(500mg)80 名とコントロール(非投与)82 名。観察期間は 5 年間。主要評価項目は腎不全イベント(透析導入もしくは腎不全死)までの生存時間分析とした。また観察項目は HbA1c、総コレステロール(TC)、中性脂肪(TG)、HDL コレステロール(HDL)、LDL コレステロール(LDL)、血清クレアチニン(S-Cr)、随時尿アルブミン(U-Alb)を 6 ヵ月ごとに測定した。尚血清クレアチニンは各患者の月当りの変化量を直線回帰から回帰係数を求め一般線形モデルで検定を行なった。血糖のコントロールは HbA1c6.5%を目標として経口糖尿病薬やインスリン製剤を使用、血圧コントロールは 130/80 を目標として ARB、ACE 阻害剤、カルシウム拮抗剤を使用した。

患者背景には 2 群間で差は見られなかった(Table1)。使用薬剤も 2 群間で差は見られなかった(Table2)。HbA1c、血圧は 2 群間で有意な差は見られなかった。総コレステロール、HDL、LDL はプロブコール群がコントロール群に比して有意に低下した(Table3)。血清クレアチニンの変化率はプロブコール群(0.066mg/dl・month)の方がコントロール群(0.116mg/dl・month)に比して有意(p=0.015)に低かった。U-Alb は経過で減少する傾向にあったが 2 群間での差は見られなかった(Table4)。

腎不全イベントは全体で 72 例。その内 69 例が透析導入となり、コントロール群で 42 例、プロブコール群で 27 例であった。腎不全死は 3 例ですべてコントロール群であった。腎不全イベントまでの生存時間分析はプロブコールで有意に延長された。尚腎不全イベントを迎えた時の S-Cr の値は 2 群間で差は見られなかった(コントロール群は 5.53±1.82mg/dl、プロブコール群は 5.44±1.61mg/dl)(Table5)。

腎不全以外のイベントについては脳血管障害がコントロール群で 2 例、プロブコール群で 5 例であったが、有意差はなかった。PCI や心不全を起こした症例はコントロール群で 2 名観察された。死亡は両群ともに 5 例ずつ観察された。

本研究ではプロブコールが糖尿病腎症患者の血清クレアチニンの上昇を抑え、透析導入と腎不全死の発症を抑えた。過去の糖尿病腎症に対するプロブコールの効果は早期と腎不全期で報告がされている。

今回は顕性期と腎不全期が対象であり、プロブコールはどの時期に投与を開始しても効果があり、糖尿病腎症の治療薬であると考えられる。また ACE 阻害剤や ARB、スタチンでは透析導入の抑制までは報告されておらず。これらの薬剤と同等の効果をプロブコールは持っており、さらに併用療法を行うことでより良い効果があると考えられる。

プロブコールの効果の機序については抗酸化作用が考えられる。過去プロブコールが酸化マーカーである尿 8OHdG を糖尿病患者で低下させること、メサンギウム細胞で高血糖や酸化コレステロールで誘導された NADPH oxidase の発現を抑えるなどが報告されている。また HDL の低下作用もよく知られているが、その機序に CETP の活性化があり、抗動脈硬化に関与すると言われている。この HDL 低下作用も関与した可能性がある。

血管イベント（心血管イベント、脳血管イベント）の発症数は 2 群で差が無かったが、降圧剤や抗糖尿病薬が 80%に入っており、両群ともにリスクコントロールが十分にされていたためと考えられる。

以上より、プロブコールは糖尿病腎症のクレアチニン上昇を抑え、透析導入と腎不全死を抑制した。その効果は ACE 阻害剤や ARB と同等であると考えられる。

1.　論文審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2648 号	氏　名	遠　藤　　渓
論文審査担当者	主　査	弘　世　貴　久
	副　査	相　川　　厚
	副　査	長　谷　弘　記
	副　査	盛　田　俊　介
	副　査	池　田　隆　徳

論文審査の結果の要旨　：

１．申請者の発表要旨

現在、糖尿病腎症は透析導入の原因疾患の１位であり、その数は益々増加の一途を辿っている。糖尿病腎症に対し、血糖コントロール・血圧コントロール・ACE 阻害剤や ARB に使用が有効であることが報告されているが、透析導入患者の増加は現行治療がまだまだ不十分であることを意味している。そこで著者らは糖尿病腎症の進行に酸化ストレスの関与が言われているため、抗酸化作用を有した脂質低下剤プロブコールの糖尿病腎症の進行抑制効果があるか検討した。

対象は糖尿病腎症で尿中アルブミン排泄量が 300 mg/gCr 以上。試験の様式は前向きオープン無作為割り付け介入試験によりプロブコール投与群(500mg)80 名とコントロール(非投与)82 名に割り付けた。観察期間は５年間。主要評価項目は腎不全イベント(透析導入もしくは腎不全死)までの生存時間分析。副次観察項目は HbA1c、血清脂質、血清クレアチニン、随時尿アルブミン(U-Alb)。血糖のコントロールは HbA1c6.5%を目標として経口薬やインスリン製剤を使用、血圧コントロールは 130/80 を目標として ARB、ACE 阻害剤、Ca 拮抗剤を使用した。
患者背景（使用薬剤を含む）に有意差は無かった。平均観察期間は 35.5 か月であった。介入後の血糖コントロール状況、血圧には２群間で差は見られなかった。総コレステロール、HDL、LDL はプロブコール群がコントロール群に比して有意に低下した。血清クレアチニンの変化率はプロブコール群(0.066mg/dl・month)の方がコントロール群(0.116mg/dl・month)に比して有意(p=0.015)に低かった。U-Alb は経過で減少する傾向にあったが２群間での差は見られなかった。

腎不全イベントは全体で 72 例。その内 69 例が透析導入となり、コントロール群で 42 例、プロブコール群で 27 例であった。腎不全死は３例ですべてコントロール群であった。腎不全イベントまでの生存時間分析はプロブコールで有意に延長された。腎不全イベントを迎えた時の S-Cr の値は２群間で差は見られなかった(コントロール群は 5.53±1.82mg/dl、プロブコール群は 5.44±1.61mg/dl)。

本研究ではプロブコールが顕性期から腎不全期の糖尿病腎症患者の血清クレアチニンの上昇を抑え、透析導入

と腎不全死の発症を抑え、このような報告はこれまでになかった。

2. 質問および回答

Q:血清クレアチニンの変化率は確かにプロブコール群の方が小さいがベースラインからの変化度には差がないのではないか？

A:確かに指摘通りですが、ベースラインでは両群間に差は無く、観察期間終了時には有意な差があるので統計学的には問題ないと思われます。

Q:透析導入の基準をどのように決定したのか。血清クレアチニン値よりも eGFR を用いるのが現在一般的である。

A：本研究の患者エントリー期間は 2001 年から 2004 年であり当時、eGFR という基準は当時無かった。血清クレアチニン値や臨床所見に基づいて厚生労働省発表の導入基準に基づき判断しました。

Q:併用薬剤にはスタチンや RA 作動系降圧薬があるがロスバスタチンは腎機能の改善方向に、ARB と ACE 阻害薬の併用は悪化方向に働くという報告があり両群間でこれらの使用の差はなかったか？またスタチンやこれらの降圧薬を使っているものと使っていないもので更に解析を進めなかったのか？

A:ロスバスタチンの使用例はなく、ARB と ACE 阻害薬の併用は 10%弱ずつであり結果への大きな影響はなかったと思われます。スタチン、降圧薬の使用、非使用別での解析は行っていません。

Q:両群間に蛋白尿の排泄量に差がないのになぜクレアチニンの上昇が抑制されるのか？そのメカニズムは？

A:プロブコールの抗酸化作用が実際に腎糸球体にどのように作用して腎機能が改善するのかは不明です。細動脈の硬化抑制などが考えられるのではないでしょうか？

Q:細動脈の硬化は蛋白量の変化を抜きには考えにくいと思います。炎症性サイトカインなどの関与について今後検討してみてください。

Q:本研究の症例数決定はどのようにして設定されましたか？本論文で引用されている ARB(irbesartan)の介入試験（N Engl J Med 345:851, 2001）では腎不全関連イベントの抑制効果は各群 580 例程度割り付けです。

A:我々はまず約 20 例で予備試験を行い有意差が得られたため本研究の割り付け数で十分であると考えました。

Q:この薬剤の NNT（Number Needed to Treat）はかなり低く ARB や ACE 阻害薬のそれに勝るものがあります。しかし、現実にプロブコールは臨床現場であまり使われなくなっているのが現状でありこれをどう考えますか？

A:これまでにプロブコールを用いた検討の発表は少なく我々は今回の結果はプロブコールを遍く糖尿病腎症を持っている患者に投与する意味がある薬剤であると考えます。

Q:せっかくの貴重なデータであり、これを多くの医療従事者に伝える必要があるのではないでしょうか？

A:さらに多施設を含んだ検討を行うと共にこの結果を啓蒙することを考えていきたいと思います。

3. 審査結果

学位申請者は公開審査会において多数の専門的な質問に対して明確かつ適切な回答で対応した。これらの点より東邦大学大学院医学研究科の学位授与に相当するとの判断で、審査員全員の意見が一致した。