

## 論文審査の結果の要旨

### Beraprost Sodium Protects Against Diabetic Nephropathy in Patients with Arteriosclerosis Obliterans: a Prospective, Randomized, Open-label Study

閉塞性動脈硬化症合併糖尿病性腎症患者に対する  
ベラプロストナトリウムの腎保護効果

日本医科大学大学院医学研究科 器官機能病態内科学分野  
大学院生 志摩 綾香

Journal of Nippon Medical School 掲載予定

透析導入患者が年々増加しており、その原因の約40%が糖尿病性腎症とされている。糖尿病性腎症の薬物療法として、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実証されているが、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いる。閉塞性動脈硬化症(ASO)の治療薬であるプロスタグランジン I<sub>2</sub>(PGI<sub>2</sub>)アナログ製剤であるベラプロストナトリウム(BPS)が腎症進展を抑制したという報告が散見されるが、糖尿病性腎症に対してRAS抑制薬とBPSを併用した場合の腎保護効果の報告はこれまでにない。そこで、本研究ではRAS抑制薬とBPSを併用した場合の腎保護効果を検討した。

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(HbA<sub>1c</sub> 6.5~7.9%, 糖尿病性腎症II~IV期, Fontaine分類I・II度)。RAS抑制薬に120 $\mu$ g/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)へと無作為に割付、12週ごと48週後まで血清クレアチニン(Cre)、推定糸球体濾過量(eGFR)、シスタチンCを前向きに評価した。最終的に各群13例の検討を行った。48週間後、血圧はコントロール群、BPS群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、コントロール群でシスタチンC、Cre、1/Cre、eGFRは有意に悪化した。一方、BPS群ではそれら腎機能指標に有意な変化を認めなかった。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。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く、輸入細動脈と輸出細動脈径間にアンバランスが生じ糸球体高血圧と糸球体過剰濾過が引き起こされる。RAS抑制薬は輸出細動脈を拡張することで糸球体内圧を低下させ腎保護効果を示す。一方、BPSは輸入細動脈での内皮細胞型NO合成酵素(eNOS)の過剰な発現を低下させ、輸入細動脈の拡張を是正し糸球体過剰濾過を抑制すると考えられる。以上より、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。

第二次審査では、BPSの腎症進展抑制の機序、BPSの全身血管への影響、PGI<sub>2</sub>の臓器保護作用、腎症発症予防としてのBPS使用、糖尿病性網膜症や神経症への影響について質問があったが、いずれも過去の報告より考察がなされ、的確な回答を得た。

本論文は、ASO合併2型糖尿病性腎症患者において、実臨床でRAS抑制薬に加えてBPSを併用することで腎保護効果を認めることを初めて明らかにした論文である。今後の臨床診療に寄与する可能性のある研究である。よって学位論文として価値あるものと認定した。