（様式 甲5）

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

論 文 提 出 者 氏 名	論 文 審 査 担 当 者
澤 木 秀 明	主 査 教 授 花 房 俊 昭 副 査 教 授 宮 﨑 瑞 夫 副 査 教 授 北 浦 泰 副 査 教 授 勝 岡 洋 治 副 査 教 授 窪 田 隆 裕

主論文題名

A renoprotective effect of low dose losartan in patients with type 2 diabetes
（2 型糖尿病患者における低用量ロサルタンの腎保護効果）

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《緒 言》

糖尿病腎症は、人工透析などの腎代償療法を必要とする末期腎不全の主要な原因疾患である。腎症を合併する2型糖尿病患者の治療においては、血糖のコントロールのみならず血圧のコントロールが重要である。興味あることに、降圧薬の中でも、アンジオテンシン受容体拮抗薬は、降圧作用だけではなく、直接的な腎保護効果があると考えられているが、その詳細は必ずしも明らかではない。

今回、アンジオテンシン受容体拮抗薬は糖尿病腎症の初期において直接的な腎保護効果を有する、という仮説を証明する目的で、尿中アルブミン値と家庭血圧に着目して、2型糖尿病患者に1年間、アンジオテンシン受容体拮抗薬であるロサルタンを低用量（25mg/日）投与し、その効果を検討した。

《対 象》

一次スクリーニングとして、次の条件を満たす患者 50 名を抽出した：1）当院糖尿病外来を受診中、2）65 歳以下、3）2型糖尿病患者、4）HbA_{1c} 8 %未満、5）血清クレアチニン（Cr）値 2 mg/dl 未満、6）尿蛋白陰性～軽度陽性、7）降圧薬、抗血小板薬の服用歴なし、8）研究への同意が得られる。次に、この 50 名の患者において、二次スクリーニングとして、随時尿を用いた尿中アルブミン値と朝食前、就寝前の家庭血圧を測定した。収縮期家庭血圧が複数回 125 mmHg を超え、かつ尿アルブミン値が 300 mg/g・Cr 未満の患者 34 名を抽出し、研究対象とした。

糖尿病の治療は従来の治療を継続した。

《方 法》

34 名の対象患者を、ロサルタン 25 mg 内服群と対照群に無作為に振り分けた。両群患者の HbA_{1c}、総コレステロール、中性脂肪、尿中アルブミン値、体重等を1年間測定し、1 年後に研究が完了したロサルタン内服群 14 名、対照群 15 名、合計 29 名を評価した。また「家庭血圧」は、自動血圧計を用いて測定した家庭血圧値から、朝（連続朝 7 回の相加平均）、就寝前（連続就寝前 7 回の相加平均）、及び両者の平均（連続朝就寝前 7 回ずつ、計 14 回分の相加平均）のそれぞれにおいて、収縮期血圧値、拡張期血圧値、平均血圧値を算出した。「診察時血圧」は、水銀血圧計、自動血圧計の両方により測定した。1 年後値と基礎値の差(⊿)を両群で比較した。

《結　果》

基礎値と1年後値の差を、両群間で比較したところ、

1) ロサルタン内服群では、対照群に比し、尿中アルブミン値が有意に減少した(⊿尿中アルブミン値: -23.8±56.6 vs 15.9±45.8 mg/g・Cr、平均±S.D.、 p=0.0114)。

2) 両群間で、HbA_{1c}、総コレステロール、中性脂肪、BMI、「診察時血圧」(収縮期、拡張期、平均血圧)、「家庭血圧平均血圧値」(朝、就寝前、両者の平均)、「家庭血圧拡張期血圧値」(朝、就寝前、総平均) に有意差はなかった。

3) 家庭血圧収縮期血圧は、ロサルタン内服群において、対照群に比し、朝、就寝前、総平均ともに軽度低下した。しかし、観察を完了した両群合計29名での⊿家庭血圧収縮期血圧(朝、就寝前、総平均)と⊿尿アルブミン値には、有意な相関は認めなかった。

《考　案》

従来報告された類似の研究においては、軽度から中等度の高血圧を合併した 2 型糖尿病患者を対象とし、アンジオテンシン受容体拮抗薬内服群とコントロール群が同程度の血圧降下を示していたため、それらの報告で示された腎保護作用が、アンジオテンシン受容体拮抗薬による直接作用か、血圧降下を介する間接作用かを区別することができなかった。対照的に、本研究では介入前後で境界域の血圧値にとどまったことから、アンジオテンシン受容体拮抗薬が血圧降下を介さず、直接的な腎保護作用を有することを明らかにし得たと考えられる。また、収縮期血圧値の降下の程度（⊿収縮期家庭血圧値）が尿中アルブミン値の低下の程度（⊿尿中アルブミン値）と相関しなかったという事実も、アンジオテンシン受容体拮抗薬が降圧効果とは独立した直接的な腎保護作用を有する可能性を示している。

今回検討した症例は比較的少数であるが、家庭血圧を測定することにより、低用量アンジオテンシン受容体拮抗薬の効果を正確に評価できたと考えられる。家庭での血圧測定は、同じ環境下で連日、血圧を測定できる方法であるため、再現性に優れ、降圧薬服用時の効果を評価する際には最適である。また、対象患者を抽出する際にも、診察室高血圧患者を除外することにより、均質な集団での観察が可能となった。

アンジオテンシン受容体拮抗薬の直接的な腎保護効果としては、輸出細動脈の拡張に基づく糸球体内圧の降下作用、蛋白尿減少効果に加えコラーゲン形成の抑制効果などが考えられている。しかし、正確なメカニズムは未だ不明で、解明には更なる検討が必要である。

《結　論》

アンジオテンシン受容体拮抗薬は、腎障害が軽度な2型糖尿病患者において、直接的な腎保護効果を有することが示唆された。

（様式　甲6）

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲　第　　号	氏　名	澤木秀明
論文審査担当者		主査　教授　花房　俊昭 副査　教授　宮崎　瑞夫 副査　教授　北浦　泰 副査　教授　勝岡　洋治 副査　教授　窪田　隆裕	

主論文題名

A renoprotective effect of low dose losartan in patients with type 2 diabetes

（2 型糖尿病患者における低用量ロサルタンの腎保護効果）

論文審査結果の要旨

糖尿病腎症は、我が国の透析導入原因疾患の第一位を占め、社会的に大きな問題となっている。糖尿病腎症の治療においては、とくに血圧のコントロールが重要である。降圧薬の中でもアンジオテンシン受容体拮抗薬は、降圧作用のみならず直接的な腎保護効果があると考えられているが、その詳細は必ずしも明らかではない。申請者は、アンジオテンシン受容体拮抗薬は糖尿病腎症の初期において直接的な腎保護効果を有する、という仮説を証明する目的で、尿中アルブミン値と家庭血圧に着目して、2 型糖尿病患者に 1 年間、アンジオテンシン受容体拮抗薬であるロサルタンを低用量（25 mg/日）投与し、その効果を検討している。

その結果、対照群に比しロサルタン内服群において、尿中アルブミン値が有意に減少したこと、介入前後で境界域の血圧値にとどまったこと、さらに、血圧の変化量と尿アルブミンの変化量に有意な相関がなかったこと、が明らかになった。申請者はこの成績に基づき、アンジオテンシン受容体拮抗薬が血圧降下作用に加えて、直接的な腎保護作用を有すると結論している。

本研究において検討された症例は比較的少数であるが、家庭血圧を測定することにより、診察室高血圧患者を含まない均質な集団を対象とすることが可能となり、低用量アンジオテンシン受容体拮抗薬の効果を正確に評価し得たと考えられる。本研究は、我が国で透析導入原因疾患の第一位を占める糖尿病腎症の治療において、アンジオテンシン受容体拮抗薬が腎保護の観点から有用であることを示したもので、その臨床的意義は大きい。

以上により、本論文は本学大学院学則第 9 条に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

（主論文公表誌）

Diabetes Research and Clinical Practice　79(1):　86-90, 2008