

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	笹川 泰司
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 831 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	2 型糖尿病患者(腎症 1 期~3 期)におけるシタグリプチンの有用性についての観察研究: Januvia study on renal biomarkers and blood pressure (JUMP study)
論文審査委員	主査 教授 曾根 博仁 副査 教授 成田 一衛 副査 准教授 矢尾板 永信

博士論文の要旨

【背景と目的】 Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬は血糖改善作用だけでなく、血糖改善作用に依存しないアルブミン尿の減少など腎臓保護効果をもたらす可能性が示唆されている。近位尿細管上皮細胞には DPP-4 や GLP-1 受容体が存在し、DPP-4 阻害薬の標的部位と考えられるが、近位尿細管での DPP-4 阻害薬の作用がアルブミン尿や近位尿細管マーカー、さらには糸球体過剰濾過にどのように関連しているかは不明である。

申請者らは以前から、近位尿細管管腔側に発現するメガリンに着目し、その尿中排泄量の測定法を開発するとともに、尿中 C-メガリン (全長型メガリン) 排泄量が糖尿病性腎症において腎障害を反映する新しいバイオマーカーとなり得るかを検討してきた。今回メガリンが近位尿細管で再吸収、代謝を行っている α_1 -ミクログロブリン (α_1 -MG) や β_2 -ミクログロブリン (β_2 -MG) などのリガンドタンパク質や尿中 C-メガリン排泄量の変化などを検査することで、DPP-4 阻害薬が血糖、血圧、腎機能だけでなく、尿中 C-メガリンをはじめとした近位尿細管関連の尿中バイオマーカーに及ぼす影響を前向きに調査し、アルブミン尿の減少を予測する因子の検討を行った。

【方法】 糖尿病性腎症 1~3 期の 2 型糖尿病患者 113 名に新規に DPP-4 阻害薬であるシタグリプチン 50 mg を追加し、使用前、開始 3 か月、開始 12 か月で血糖、血圧、腎機能、尿中アルブミン/クレアチニン比 (ACR)、尿中 C-メガリン/クレアチニン比 (C-meg/Cr)、尿中 α_1 -ミクログロブリン/クレアチニン比 (α_1 -MG/Cr)、尿中 β_2 -ミクログロブリン/クレアチニン比 (β_2 -MG/Cr)、尿中 NAG、尿中ナトリウム排泄率 (FENa) を評価した。中等度以上の腎機能低下患者はシタグリプチン 25 mg から開始し、継続中の他合併症の内服薬は原則変更しないこととした。

【結果】 開始 12 か月で HbA1c は $7.3 \pm 1.0\%$ から $6.9 \pm 0.9\%$ 、eGFR は $70.8 \text{ ml/min/1.73m}^2$ から $67.3 \text{ ml/min/1.73m}^2$ と有意に低下がみられた。尿中 ACR は $11.8 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr}$ から $15.9 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr}$ と増加傾向であったが有意差はみられなかった ($P=0.21$)。尿中 C-meg/Cr は開始時 $0.36 \text{ pmol/g} \cdot \text{Cr}$ から 12 か月後 $0.52 \text{ pmol/g} \cdot \text{Cr}$ と有意に増加がみられた ($P=0.002$)。ただ BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、尿中 α_1 -MG/Cr、尿中 β_2 -MG/Cr、尿中 NAG、FENa は有意な変化はみられなかった。シタグリプチンによるアルブミン尿改善効果の要因を検討するため、12 か月後の尿中 ACR が 20% 以上減少していた群とそれ以外の群の 2 群に分けて、開始時から開始 3 か月時点の検査データの変化について層別解析を行った。尿中 ACR が 20% 以上減少した群とその他の群で 3 か月の結果を比較すると、両群とも HbA1c は有意に低下がみられていたが、eGFR、尿中 α_1 -MG/Cr、尿中 β_2 -MG/Cr は 20% 以上減少した群では有意に減少していたのに対し、その他の群では有意な変化はみられなかった。両群間の 3 か月の変

化量の比較で、有意差があったのは eGFR、尿中 ACR、尿中 α_1 -MG/Cr、尿中 β_2 -MG/Cr で、尿中 C-meg/Cr は有意差がみられなかった。各検査項目 $\Delta 3M$ を独立変数とし、12 か月後の尿中 ACR の 20% の減少が生じるか否かを説明変数とする、単変量ロジスティック回帰分析をおこなったところ、シタグリプチン開始 3 か月後の eGFR、尿中 α_1 -MG/Cr の変化量と有意な関連性を認めた。さらに、単変量ロジスティック回帰分析で $P < 0.1$ となる $\Delta 3M$ の eGFR、尿中 α_1 -MG/Cr、FENa に加え、年齢、性別、0 か月の BMI と HbA1c を独立変数とし、12 か月後の尿中 ACR の 20% の減少が生じるか否かを説明変数とする多変量ロジスティック回帰分析をおこなったところ、12 か月後の尿中 ACR の 20% の減少は $\Delta 3M$ の α_1 -MG/Cr と有意な関連をみとめ、12 か月後の尿中 ACR が 20% 以上減少する予測因子は、3 か月後の尿中 α_1 -MG/Cr の有意な減少であった。

【考察】本研究では、DPP-4 阻害薬であるシタグリプチンによる 2 型糖尿病症例における腎臓保護効果の可能性について検討を行った。解析を行った全症例においては、シタグリプチンの開始前後で HbA1c は有意に低下しており、血圧には有意な変化は認めなかった。代表的な糖尿病性腎症のマーカーであるアルブミン尿には有意な減少は認められなかったが、eGFR は有意に減少しており、また尿中 C-メガリン/Cr は有意に増加していた。一方で、12 か月時点で ACR が 20% 以上減少する症例は全体の 30% 程度いたことから、その予測因子を検討したところ、血糖や血圧とは独立して、3 か月時点の尿中 α_1 -MG/Cr が減少していることが挙げられた。 α_1 -MG はメガリンのリガンドであるため、尿中 α_1 -MG/Cr の減少は近位尿細管機能の改善ということだけでなく、メガリンの再吸収機能が回復したことを示唆している。さらに、尿中 ACR、尿中 α_1 -MG/Cr が減少した群で尿中 C-メガリン/Cr 量が不変であったことから、メガリンのタンパク再吸収機能の回復が近位尿細管での代謝負荷には結びついていないことを示唆していると考えられた。他の大規模試験でも DPP-4 阻害薬の開始により eGFR の低下がみられ、糸球体過剰濾過が軽減されたことが理由として示唆されている。本研究からも DPP-4 阻害薬のシタグリプチンにより、3 か月時点での近位尿細管機能の改善を得られた症例では、その後の尿中 ACR の減少を認めるだけでなく、糸球体過剰濾過の軽減にもつながっている可能性が考えられた。しかし、その詳細な機序については明らかではなく、今後の基礎的な検討も含めて、DPP-4 阻害薬による近位尿細管への影響に関連した腎保護効果を明らかにしていく予定である。

審査結果の要旨

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬は血糖改善作用だけでなく、血糖改善作用に依存しないアルブミン尿の減少など腎臓保護効果をもたらす可能性が示唆されている。今回 DPP-4 阻害薬が血糖、血圧、腎機能だけでなく、尿中 C-メガリンをはじめとした近位尿細管関連の尿中バイオマーカーに及ぼす影響を前向きに調査し、アルブミン尿の減少を予測する因子の検討を行った。

糖尿病性腎症 1~3 期の 2 型糖尿病患者 113 名に新規に DPP-4 阻害薬であるシタグリプチン 50 mg を追加し、使用前、開始 3 か月、開始 12 か月で血糖、血圧、腎機能、尿中アルブミン/クレアチニン比 (ACR)、尿中 C-メガリン/クレアチニン比 (C-meg/Cr) 等を評価した。

その結果、開始 12 か月で HbA1c は $7.3 \pm 1.0\%$ から $6.9 \pm 0.9\%$ 、eGFR は $70.8 \text{ ml/min/1.73m}^2$ から $67.3 \text{ ml/min/1.73m}^2$ と有意に低下がみられた。尿中 ACR は $11.8 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr}$ から $15.9 \text{ mg/g} \cdot \text{Cr}$ と増加傾向であったが有意差はみられなかった ($P = 0.21$)。尿中 C-meg/Cr は開始時 $0.36 \text{ pmol/g} \cdot \text{Cr}$ から 12 か月後 $0.52 \text{ pmol/g} \cdot \text{Cr}$ と有意に増加がみられた ($P = 0.002$)。尿中 ACR が 20% 以上減少した群とその他の群で 3 か月の結果を比較すると、両群とも HbA1c は有意に低下がみられていたが、eGFR、尿中 α_1 -MG/Cr、尿中 β_2 -MG/Cr は 20% 以上減少した群では有意に減少していたのに対し、その他の群

では有意な変化はみられなかった。多変量ロジスティック回帰分析では、12 か月後の尿中 ACR の 20% の減少は $\Delta 3M$ の α_1 -MG/Cr と有意な関連をみとめ、12 か月後の尿中 ACR が 20%以上減少する予測因子は、3 か月後の尿中 α_1 -MG/Cr の有意な減少であった。

本研究では、2 型糖尿病症例における DPP-4 阻害薬による近位尿細管への影響に関連した腎保護効果を示唆した点で、学位論文としての価値を認める。