

〔結果〕

メタボリックシンドローム合併例および非合併例の平均観察期間はそれぞれ 5.8 ± 3.8 (0.02~11.4) 年, 6.0 ± 3.9 (0.25~11.4) 年であり, それぞれ 28 名 (17.4%), 25 名 (11.7%) で腎症の進展を認めた. Kaplan-Meier 法による累積腎症進展率はメタボリックシンドローム合併例で高かったが, 有意な差ではなかった (log-rank test, $p = 0.170$). 男女別, および観察開始時の腎症病期別の腎症進展率を, それぞれメタボリックシンドロームの有無によって比較したが, いずれも有意差はなかった. Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析においても, メタボリックシンドロームの合併あるいは BMI は, 腎症進展に対する有意な予測因子ではなかった.

〔考察〕

2 型糖尿病患者におけるメタボリックシンドロームあるいは肥満の合併と, アルブミン尿の発症, 進展との関連を前向きに検討した結果, 両者の間に有意な関連を認めなかった. より厳密にメタボリックシンドロームと腎症進展との関連を明らかにする上では, BMI ではなくウェスト周囲径, さらには腹部 CT など計測した内臓脂肪面積を用いた検討が必要と考えられる. ただし, 本研究で BMI と腎症進展との関連を認めなかったことから, 肥満が血糖や血圧, 脂質異常などの既知の危険因子と独立して, 腎症発症・進展に影響する可能性は少ないことが推察された.

〔結論〕

2 型糖尿病患者におけるメタボリックシンドロームあるいは肥満の合併は, 糖尿病性腎症の進展, すなわちアルブミン尿の増加に対する独立した危険因子である可能性は少ないと考えられた.

論文審査の要旨

本研究は, 2 型糖尿病患者で, 腎症病期が正常あるいは微量アルブミン尿期にある 375 名を対象に, メタボリックシンドローム (MetS) と腎症の発症・進展との関連を検討した前向き観察研究である.

MetS 合併例 (161 名), 非合併症例 (214 名) の観察期間 (5.8, 6.0 年) における腎症の進展はそれぞれ 28, 25 名に認められた. しかし累積腎症進展率は, MetS の合併・非合併で有意差はなく, 多変量解析によっても, MetS 合併や BMI は腎症進展の予測因子ではなかった.

本研究で得られた新知見は, 2 型糖尿病患者における MetS の合併が腎症進展の危険因子ではないことを前向き観察研究で示した点であり, 意義がある.

71

| | |
|---------|--|
| 氏名 | 鈴木久美 |
| 学位の種類 | 博士 (医学) |
| 学位授与の番号 | 乙第 2675 号 |
| 学位授与の日付 | 平成 23 年 3 月 18 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 2 項該当 (博士の学位論文提出者) |
| 学位論文題目 | 糖尿病性腎症患者の腎性貧血に対する遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤の開始時期に関する臨床研究 |
| 主論文公表誌 | 東京女子医科大学雑誌 第 81 巻 臨時増刊号 E206-E213 2011 年 |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 岩本 安彦 (副査) 教授 泉二登志子, 三谷 昌平 |

論文内容の要旨

〔目的〕

最近, 貧血が糖尿病性腎症の進展に対する危険因子であることが注目されているが, 透析導入以前の腎症患者

におけるヘモグロビン値からみた遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤 (rHuEPO) の至適開始時期に関しては不明である。本研究は、糖尿病性腎症患者における、エポエチンベータ開始時のヘモグロビン値と腎症進展との関連を明らかにすることを目的とした。

〔対象および方法〕

2003年7月～2008年6月までの期間に、当科で腎性貧血に対してエポエチンベータを開始した保存期糖尿病性腎症患者のうち、開始時の推算糸球体濾過量 (eGFR) が $10\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 以上であり、かつヘモグロビン値が $10.0\text{g}/\text{dl}$ 未満であった 285 名を対象とした。性別は女性 82 名、男性 203 名、年齢は 62 ± 14 歳 (平均値 \pm 標準偏差) であった。エポエチンベータ開始時のヘモグロビン値により、 $80\text{g}/\text{dl}$ 未満 39 名、 $8.0 \sim 8.9\text{g}/\text{dl}$ 97 名、および $9.0\text{g}/\text{dl}$ 以上 149 名の 3 群に分類、透析導入、eGFR $6.0\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満へ低下、あるいは死亡のいずれかをエンドポイントとし、開始時のヘモグロビン値とこれら複合エンドポイントとの関連を、Kaplan-Meier 法および Cox 比例ハザードモデルを用いて検討した。

〔結果〕

男性においてのみ、エポエチンベータ開始時のヘモグロビン値が $8.0\text{g}/\text{dl}$ 未満の患者で、有意に累積複合腎エンドポイントへ到達率が高かった (log-rank test, $p=0.029$)。多変量 Cox 比例ハザードモデルによって、腎症進展に対するその他の危険因子で調節したところ、全例および男性のみの解析において、ヘモグロビン $9.0\text{g}/\text{dl}$ 以上に対する $8.0\text{g}/\text{dl}$ 未満のハザード比が有意であった [全例 1.77 ($p=0.016$)、男性 1.87 ($p=0.031$)]。女性では、開始時のヘモグロビン値と腎症進展との間に有意な関連を認めなかった。

〔考察〕

rHuEPO 開始時のヘモグロビン値と腎症進展との関連を検討した結果、男性においてのみ、開始時のヘモグロビン値が $8.0\text{g}/\text{dl}$ 未満の患者で複合腎エンドポイントへの進展が有意に高率であった。これまでの内外のガイドラインにおいて、男女別の rHuEPO 開始基準および目標ヘモグロビン値は設定されていないが、本研究の結果から、少なくとも糖尿病性腎症患者では男女別に目標値を設定する必要性が示唆された。

〔結論〕

rHuEPO 開始時のヘモグロビン値と腎症進展との有意な関連性は、男性糖尿病患者においてのみ観察された。糖尿病性腎症患者における rHuEPO 開始基準のヘモグロビン値の設定には、より多数例での検討が必要と考えられた。

論文審査の要旨

本論文は、腎性貧血に対してエポエチンベータを開始した保存期糖尿病性腎症患者のうち、 $e\text{GFR} \geq 10$ 、 $\text{Hb} < 10$ であった 285 名を対象に、エポエチン開始時のヘモグロビン値別に、透析導入、 $e\text{GFR} < 6.0$ への移行、または死亡をエンドポイントとして検討した研究の報告である。

その結果、男性では、エポエチン開始時の Hb 値が 8.0 未満の群で累積複合腎エンドポイント到達率が高かったが、女性では Hb 値と腎症進展との関連はみられなかった。

本研究で得られた知見は、エポエチン投与開始の Hb 値について男女差を認めたものであり、臨床的に価値の高いものである。