

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	柴田有亮
論文審査担当者	主査 桑原宏一郎 副査 石塚修・田中直樹
論文題目	Changes in serum uric acid levels as a predictor of future decline in renal function in older adults with type 2 diabetes (高齢2型糖尿病患者における血清尿酸値の上昇は腎機能低下の予測因子となりうる)
(論文の内容の要旨)	<p>【諸言】</p> <p>糖尿病性腎症(DN)は微量アルブミン尿・蛋白尿を伴う進行性の腎機能低下と古典的に定義される。近年提唱されている糖尿病性腎疾患(DKD)という概念には、古典的DNだけではなく、微量アルブミン尿・蛋白尿を伴わない腎機能低下も含まれる。DKD進行のリスク因子として、ヘモグロビンA1c(HbA1c)や収縮期血圧、尿中アルブミン、推算糸球体濾過量(eGFR)の早期低下、糖尿病罹病期間、年齢、血清尿酸(UA)値、他の糖尿病細小血管合併症の有無などが知られている。DKD進行抑制のためには、血糖、血圧、脂質に対する集学的治療に加え、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)やアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)の使用が重要とされている。高齢2型糖尿病患者においてもDKDの悪化は重大な問題の一つとなっており、糖尿病合併症や老年症候群であるフレイルの発症リスクを上昇させ得る。DKD進行のリスク因子に基づく腎機能低下の予測は、高齢糖尿病患者における生命予後の改善やQOLの向上の一助になると考えられるが、腎機能に影響を与える因子は必ずしも定まっておらず議論の余地がある。そこで、前向き観察研究におけるシリアルデータを用いて、日本人高齢2型糖尿病患者におけるeGFR低下の重要予測因子を検討した。</p> <p>【方法】</p> <p>2012年8月～2016年6月に信州大学医学部附属病院へ1年以上通院する、20歳以上の日本人2型糖尿病患者268名の転帰に関する前向き観察研究(5年間)の臨床データベース(1年毎取得)を基に、初回より3年間のデータを用いて、65歳以上の高齢者におけるeGFR低下リスク因子につき統計学的に解析した。なお、1) HbA1c <6.9% (75歳以上の患者では<7.4%)、2) 血圧<130/80 mmHg (65～74歳の患者では<140/85 mmHg)、75歳以上の患者または脳梗塞の既往歴のある患者では150/90 mmHg未満)、3) 低密度リポタンパク質コレステロール(LDL-C) 120 mg/dL以下(冠動脈疾患の家族歴を有する患者では100 mg/dL以下)、4) 悪性腫瘍の早期発見に努めることを治療目標とした。</p> <p>【結果】</p> <p>登録者中3年時点までデータを収集し得たのは205名であり、うち112名の高齢2型糖尿病患者を解析対象とした。対象者のベースラインにおける年齢、糖尿病罹病期間、HbA1c、eGFR、血清UAの平均値は、それぞれ73.6歳、15.9年、7.1%、62.0 mL/min/1.73 m²、5.5 mg/dLであった。また、糖尿病に合併する網膜症、腎症、神経障害の患者は、それぞれ29名(25.9%)、54名(48.2%)、69名(61.6%)であった。さらに、正常アルブミン尿、微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿である患者は、それぞれ56名(50.0%)、37名(33.0%)、および19名(17.0%)を占めた。糖尿病治療薬は97名(93.8%)の患者で使用され、ナトリウム-グルコース共輸送体2(SGLT2)阻害薬の使用者はいなかった。また、ARB・ACEIは91名(81.3%)で投与され、高尿酸血症治療薬の内服は9名(5.4%)にとどまった。</p>

ベースラインと比較し、3年時には拡張期血圧やヘモグロビン濃度に加え、eGFRが有意に低下した(56.2 mL/min/1.73 m²)。一方、血糖や脂質プロファイル、血清UA値および尿中アルブミン排泄率(ACR)に変化を認めなかった。

eGFRの変化量(Δ eGFR)に関する二変量解析では、血清UA値の変化量(Δ UA)と有意な相関($r = -0.491$, $p < 0.001$)を認めていたが、登録時の血清UA値とは相関はなかった($r = 0.073$, $p = 0.444$)。年齢、BMI、血清アルブミン値、血清クレアチニン値、 Δ UAを説明変数とした Δ eGFRに関する重回帰モデル(調整後 R^2 0.233)において、 Δ UAは独立した相関因子であった($\beta = -3.648$, $p < 0.001$)。さらに、多重ロジスティック解析では、 Δ UAは Δ eGFR <0 と正の相関を示した(オッズ比 2.374; 95%信頼区間 1.294-4.357)。

【考察】

血糖、血圧、脂質がよく管理され、比較的長い罹病期間を有する高齢2型糖尿病患者を対象とした本研究において、血清UA値の変化が高齢2型糖尿病患者における将来のeGFR低下を予測する因子であることを初めて示した。本研究において、先行研究とは対照的に、腎機能悪化がベースラインの血清UA値と関連せず、むしろ3年間でのUA変化と相関したことは注目に値する。糖尿病患者においてeGFR低下がACR増加と関連することが知られているが、本研究では明らかでなかった。今回の研究対象集団の約半数で正常アルブミン尿であったことが影響したと考えられる。

本研究には次のような限界がある：①観察研究であるため、 Δ UAと Δ eGFRとの間の因果関係が明らかでない；②単一の施設での研究のため、選択バイアスが存在する可能性がある；③解析対象に高尿酸血症治療薬使用者が含まれ、解析結果への影響を与え得る；④SGLT2阻害薬による治療患者が含まれていない。

集学的治療下の高齢2型糖尿病患者において、3年時点でのeGFR低下は、ベースラインの血清UA値ではなく、血清UA値の変化により予測し得る。血清UA値の改善がeGFR低下を含むDKD進行を予防できるかどうか見極めるため、更なる研究が必要である。