（第７号様式）

学位論文審査結果の要旨

氏　　名	加藤　丈陽
審　査　委　員	主査　大澤　春彦 副査　松浦　文三 副査　大蔵　隆文 副査　藤岡　徹 副査　平井　洋生

論　　文　　名　２型糖尿病患者における総ビリルビン値と eGFR の相関

審査結果の要旨（2,000 字以内）

（標準書式：日本工業規格Ａ４，11 ポイント１行 42 字，１ページ 40 行）

【背景・目的】ビリルビンは、抗炎症作用や抗酸化作用を有するとされ、循環器疾患発症と負に関連することが知られている。一方、腎機能との関連については、報告により一定していない。そこで、本研究では、2 型糖尿病患者において、血中総ビリルビンと腎機能との関連を解析した。

【対象と方法】西予市立野村病院を受診し、同意の得られた 50 歳以上の糖尿病患者 509 名(79±10 歳、男性 230 名/女性 279 名)を対象とした。血中ビリルビンが 2mg/dL より高値の例、明らかな肝疾患や栄養障害のある例は除外した。交絡因子としては、体格指数(BMI)、収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロール、LDL コレステロール、空腹時血糖、クレアチニン、尿酸、総ビリルビンを用いた。推算糸球体濾過量(eGFR)は CKD-EPI 式で計算した。対象者を、eGFR のステージ(ステージ 1: eGFR ≧ 90、ステージ 2: 89.9-60、ステージ 3a: 59.9-45.0、ステージ 3b: 44.9-30.0、ステージ 4: <30 mL/min/1.73 m^2)、並びに、総ビリルビンの四分位(Q-1: 0.13-0.50、Q-2: 0.51-0.70、Q-3: 0.71-1.00、Q-4: 1.01-1.97 mg/dL)で分類した。両者の関係をロジスティック回帰分析で検討した。さらに、年齢(80 歳未満と 80 歳以上)、服薬歴の有無、尿酸(第一 3 分位と第二 3 分位)、循環器疾患の有無で層別化して解析した。

【結果】血中総ビリルビンは、eGFR と正に関連した(r=0.22, $P<0.001$)。また、年齢、拡張期血圧、降圧剤の内服、中性脂肪、HDL コレステロール、LDL コレステロールは正に、尿酸は負に eGFR と関連した。そこで、eGFR を従属変数としてステップワイズ解析したところ、総ビリルビンは、性別、年齢、降圧剤の内服、HDL コレステロール、尿酸と共に、独立して eGFR と関連した(β=0.13, $P<0.001$)。次に、eGFR の各ステージと総ビリルビン四分位との関連を解析したところ、eGFR<60 mL/min/1.73m^2(ステージ 3+4)の割合は、Q-1：58.9 %、Q-2：51.1%、Q-3：43.2%、Q-4：40.8%と、総ビリルビンが低い群で eGFR<60 が多かった。ステージ 3＋4 を従属変数としたロジスティック回帰分析では、総ビリルビンの第 1 四分位は第 4 四分位と比較して、関連因子で補正後のオッズ比が 1.53(0.83-2.81)であり、総ビリルビンが低いと eGFR<60 のリスクが高かった。また、eGFR<45 mL/min/1.73m^2(ステージ 3b+4)の割合は、Q-1：42.7 %、Q-2：27.4%、Q-3：21.6%、Q-4：17.6%と、総ビリルビンが低い群で eGFR<45 が多かった。ステージ 3b＋4 を従属変数としたロジスティック回帰分析では、総ビリルビンの第 1 四分位は第 4 四分位と比較して、補正後オッズ比は 3.53(1.71-7.26)であり、総ビリルビンが低いと eGFR<45 のリスクが高かった。さらに、対象者を、性別、年齢(80 歳以上、80 歳未満)、内服歴、尿酸(第一 3 分位と第二 3 分位)に層別化して解析したところ、いずれにおいても総ビリルビンと eGFR は有意に関連した。一方、循環器疾患の既往については、既往あり群においてのみ、ビリルビンと eGFR は有意に関連し、交互作用を認めた(P=0.017)。

【結論】地域在住の 2 型糖尿病患者において、血中総ビリルビンは eGFR と負に関連した。この関係は、年齢、血圧、脂質といった既知の交絡因子とは独立していた。

本論文の公開審査会は、平成 27 年 2 月 5 日に開催された。申請者は、本研究の意義と内容について明確に発表した。各審査員からは、対象から一部の症例を除外する際の基準の妥当性、層別化における値の根拠や疾患の定義、直接・間接ビリルビンの抗酸化作用の違い、総ビリルビンの抗酸化作用からみた適正値、総ビリルビンと尿アルブミンや尿蛋白との関連、総ビリルビンと糖尿病網膜症、神経障害、大血管障害との関連、総ビリルビンを上昇させる薬物療法の可能性等についての広範に渡る質問がなされた。

申請者は、これらに対し、いずれにも的確に回答した。審査委員は、発表、質疑応答を含めて本論文を高く評価し、全員一致で、博士(医学)の学位論文に十分値すると評価した。