

(第 12 号様式)

学 位 論 文 の 要 約 (研 究 成 果 の ま と め)

氏 名 赤瀬 太一

学位論文名

日本人 2 型糖尿病患者における好中球リンパ球比は腎機能障害の予測因子である

学位論文の要約

糖尿病性腎疾患 (DKD) は、慢性腎臓病 (CKD) の主要な原因であり、糖尿病の最も深刻な合併症の一つである。1 型糖尿病患者の約 30%、2 型糖尿病患者の約 40% に DKD が発症している。DKD の発症には、危険因子 (年齢、性別、人種、家族歴など)、開始因子 (最も重要な高血糖など)、持続因子 (肥満、高血圧、脂質異常症、炎症性サイトカイン、酸化ストレスなど) が関与している。

多くの研究により、DKD の発症と進行に関わる新たな経路が特定されている。好中球-リンパ球比 (NLR) は、有用な指標であり、検査室で簡単に測定できる費用対効果の高い検査である。NLR は、心血管疾患 (CVD) の再発や死亡率、外科的疾患などの疾患の予後を予測する NLR 予測因子として研究されている。近年、糖尿病患者の CVD 合併症の有意な独立予測因子として、炎症性パラメータが浮かび上がってきている。しかし、DKD の予測因子としての NLR の有用性は研究されておらず、腎臓学におけるその重要性はまだ確立されていない。そこで、本研究の目的は、慢性的な全身性炎症の単純なマーカーである NLR が、腎機能障害の進行を予測できるかを、糖尿病外来患者のデータを調べることによって評価することである。

評価として、被験者のベースライン NLR を 3 群に分け (第 1、0.65~1.57、第 2、1.58~2.32、第 3、2.33~15.3) それぞれの分位に関して eGFR 低下率 {すなわち、(2 年後の eGFR-ベースライン eGFR)*100/ベースライン eGFR}、急速な eGFR 低下率 (2 年後の eGFR 低下率が < -25%) との関連性を検討した。

3 分位に分類されたベースライン NLR における、ベースラインおよび 2 年後の eGFR に関しては、第 2 および第 3 分位のベースライン値および 2 年後の eGFR 値は、第 1 分位と比較していずれも有意に低く、各分位の 2 年後の eGFR 値はベースラインの eGFR 値と比較して有意に低かった。NLR 第 1 分位の 2 年後の平均 eGFR の変化は、NLR 第 2、第 3 分位に比べてより緩やかであった。

氏名 赤瀬太一

2年後のeGFR低下率に関しては第1分位では、2年後のeGFR低下率<-25%を達成した患者が1.7%と少なかったのに対し、第2、第3分位では、達成した患者がそれぞれ8.4%、13.4%と多く、p値は0.006と有意であった。

また、ベースラインの交絡因子とeGFR急速低下率との単純な関係に関しては、NLR、年齢、尿中アルブミン(UAE)のステージが急速なeGFR低下率と有意に相関していることを示した。ベースラインの交絡因子を調整した重回帰分析では、NLRに抗脂血症薬の服用の有無、HbA1c、UAEステージがeGFR低下速度と有意に独立して関連していた。

2年後の非調整および調整後のeGFRに関しは、第1、第2、第3分位の2年後の非調整平均(95%CI)eGFR値は、65.0(62.6-67.5)、59.8(57.0-62) 多変量調整後の平均値は、それぞれ63.9(61.8-66.1)、60.8(58.7-62.9)、58.9(56.8-61.0)であった。ベースラインNLRの第2および第3分位の2年後のeGFR値は、第1分位のeGFR値に比べていずれも有意に低かった

本研究は358人の糖尿病患者を対象としたこの前向き研究で、eGFRで評価した腎機能の低下率を評価した。本研究の重要な発見は、糖尿病外来患者において、性別、年齢、BMI、ライフスタイル、CVD歴、投薬、血圧、脂質、血糖コントロール、SUA、UAE期などの交絡因子を調整しても、ベースラインのNLR値が2年後のeGFR低下率および2年後の将来のeGFRと有意に関連していることが判明したことである。NLRの値が早期のeGFR低下率を見つける指標になることを証明した。本研究はヘルシンキ宣言に準拠しており、愛媛大学倫理委員会(IRB承認番号:1709006)の承認を得ている。書面による各被験者から書面によるインフォームド・コンセントを得ている。なお、この学位論文の内容は、以下の原著論文に既に公表済である。

Taichi Akase, Ryuichi Kawamoto, Daisuke Ninomiya, Asuka Kikuchi, Teru Kumagi
Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of renal dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes.

Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews Jul-Aug 2020;14(4):481-487
DOI 10.1016/j.dsx.2020.04.029