

(第3号様式)

学 位 論 文 要 旨

氏 名 赤瀬 太一

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

学位論文要旨

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は、初期の糸球体過濾過に始まり、微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿、そして糸球体過濾過量（GFR）の低下を経て、最終的には末期腎疾患（ESRD）に至ると考えられている。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）を含むいくつかの病態学的経路が関与している。修正可能な危険因子を管理することで、すぐに発症を抑えることが可能かもしれない。

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、DKDの病因における炎症の重要な役割が示されている。C反応性タンパク質（CRP）、好中球-リンパ球比（NLR）、血小板-リンパ球比（PLR）などの炎症指標は、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。これらの指標のうち、総白血球（WBC）数におけるNLRは、心疾患や非心疾患（悪性腫瘍など）において、炎症マーカーとして、また、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。糖尿病患者のCVD合併症の有意な独立予測因子として、炎症性パラメータの中から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するかどうかを、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。

参加者は、2017年4月から6月にかけて、高齢化率43%の田舎町にある病院の診療科を受診した糖尿病患者で、本研究はヘルシンキ宣言に準拠し、愛媛大学倫理委員会の承認を得ている（IRB承認番号：1709006）。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た。

氏名 赤瀬太一

評価として、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。

結果は下記の通り。

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。

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 に抗脂質異常症薬の服用の有無、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 に関して、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前向き研究で、eGFR で評価した腎機能の低下率を決定した。ベースラインの NLR は、潜在的な交絡因子とは別に、DKD の発症に重要な関連性がある。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、グルコースコントロール、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。

キーワード (3~5)	2型糖尿病 好中球-リンパ球比 推定糸球体濾過率 腎機能障害
-------------	-----------------------------------------