

学位論文審査結果の要旨

氏名	赤瀬 太一
審査委員	主査 増本 純也 副査 竹中 克斗 副査 高田 康德 副査 田中 景子 副査 三浦 徳宣

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

審査結果の要旨

【背景と目的】

糖尿病性腎臓病(DKD)は、糖尿病の深刻な合併症のひとつである。DKDのほとんどは、微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿、糸球体濾過量(GFR)の低下を経て、慢性腎不全に移行する。

DKDの発症には、年齢、性別、人種、家族歴、高血糖、肥満、高血圧、脂質異常、炎症性サイトカイン、酸化ストレスなどの複数の因子が病態に関与しているとされている。このDKDは慢性腎臓病(CKD)の主要な原因であるため、修正可能な因子を管理することができれば、CKDへの進展を未然に防ぐことが可能と考えられる。したがって、簡便に利用できるDKDの進展予測因子があれば、DKDの進展予測に対する有用性が高いと考えられる。そこで、本研究では、市中病院の検査室で簡便に検査できる指標のひとつである好中球-リンパ球比(NLR)に着目し、NLRが2型糖尿病患者のDKDの進展予測因子となるという仮説を疫学的に検証した。

【方法】

本研究の被験者は、2017年4月から6月にかけて、病院の診療科を受診した358人の2型糖尿病患者とした。本研究はヘルシンキ宣言を遵守し、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。また、愛媛大学倫理委員会の承認を得ている(IRB承認番号：1709006)。評価は、ベースラインNLRを三分位(第1三分位：0.65~1.57、第2三分位：1.58~2.32、第3三分位：2.33~15.3)し、それぞれの三分位に関して、「eGFRの低下率」： $[(2年後のeGFR - 低下率 - ベースラインeGFR) / ベースラインeGFR] \times 100$ と「急速なeGFR低下率」： $(2年後の$

eGFR 低下率(<-25%) との関連性を単変量解析と多変量解析によって比較検討した。

【結果】

第2三分位と第3三分位の NLR のベースライン値と2年後の eGFR は第1三分位に比較して有意に低かった。2年後の eGFR 値はすべての三分位でベースラインの eGFR と比較して有意に低かった。「急速な eGFR 低下率」が生じたのは、第1三分位で1.7%、第2三分位で8.4%、第3三分位で13.4%と、有意に増加した。NLR、年齢、尿中アルブミン(UAE)ステージは「急速な eGFR 低下率」と有意に関連していた。ベースライン時の交絡因子を調整した回帰分析では、NLR、脂質異常症薬の服用の有無、HbA1c 値、UAE ステージはそれぞれ独立して「eGFR の低下率」と有意に関連していた。

【結論】

本研究では2型糖尿病患者のベースライン NLR が、様々な交絡因子とは独立して、「eGFR の低下率」と「急速な eGFR 低下率」と有意に関連していたことから、DKD の発症の予測に有用な予測因子となることが示された。

公開審査会は令和3年12月27日に開催され、申請者は、研究内容を英語で明確に発表した後に、審査委員から本研究に関する以下の質問がなされた。

- 1) 実際の臨床での DKD 管理における eGFR の変化率の意義について。
- 2) NLR 単独での予測と他の独立した指標との組み合わせによる予測について。
- 3) NLR を指標とした DKD の予防策について。
- 4) 好中球の増加とリンパ球の低下とどちらの寄与が大きいのか。
- 5) 好中球数の実数との関連はどうか。
- 6) eGFR のベースライン別の解析の有無について。
- 7) UAE ステージのうちアルブミン尿を認めない A1 ステージにおいて、NLR は eGFR 低下に関連するか。
- 8) NLR を臨床応用する場合のカットオフ値の検討について。
- 9) SGLT2 阻害薬投与の有無との関連について。
- 10) 生データのひとつひとつの分布について。
- 11) 解析した時間ポイントを変えたときの変化について。
- 12) 今回の論文で示された NLR のカットオフ値について、他のコホートで検証を行う予定はあるか。
- 13) NLR は実際の腎機能の低下にどのように関与しているのか。
- 14) 参加率と追跡率および結果の一般化について。
- 15) 多変量ロジスティック回帰分析での第一種の過誤の可能性について。
- 16) 研究デザインの長所と短所について。
- 17) NLR はリンパ球が増加した場合にも低下するが、その際のリンパ球の意義について。

これらに対して申請者は、質問の意図を十分に理解した上で、詳細かつ明解に応答した。本論文は、NLR が DKD の進展予測因子となることを初めて明らかにし、市中病院の臨床検査での簡便な方法で DKD の悪化を予測し、早期に対応するための重要な知見を含んでおり、今後の臨床での応用が期待される。

審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。