

論 文 内 容 要 旨

題目 Urinary adiponectin excretion is an early predictive marker of the decline of the renal function in patients with diabetes mellitus.

(尿中アディポネクチン排泄は糖尿病患者における腎機能低下の早期予測指標である。)

著者 Masashi Ishizu, Hiroyasu Mori, Mami Ohishi, Akio Kuroda, Yuko Akehi, Sumiko Yoshida, Ken-ichi Aihara, Motohiro Aiba, Tomoharu Kawano, Seiichi Hashida, Munehide Matsuhisa  
令和3年発行 Journal of Diabetes and its Complications に  
掲載予定

内容要旨

近年、糖尿病における腎障害の疾患概念は、患者背景及び病態等の多様化から、従来の糖尿病腎症(diabetic nephropathy: DN)から糖尿病性腎臓病(diabetic kidney disease: DKD)へと変遷してきた。DKDには、DNに加え、微量アルブミン尿なく腎機能が低下する糖尿病関連腎疾患が含まれる。また、推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate: eGFR)が1年間で5 mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上低下する場合、その後の末期腎不全の発症及び全死亡率が上昇することが報告されており、この病態は急速進行性腎障害と定義される。DKD及び急速進行性腎障害の指標として、確立された指標は存在しない。

これまでに、アディポネクチンが腎糸球体の恒常性の維持に関与することが示されている。また、糖尿病患者においてDN及びDKDの進展と尿アディポネクチン排泄率が関連することが報告されているが、これらの研究は横断的もしくは短期間の縦断的研究である。

更に近年、従来の手法よりも約1000倍高感度にアディポネクチンを定量できる免疫複合体転移測定法(ultrasensitive immune complex transfer enzyme immunoassay: ICT-EIA)が開発された。

以上のことを踏まえ、ICT-EIAにより測定した尿アディポネクチン排泄率が糖尿病患者における腎障害の進展と関連するという仮説のもと、本研究の目的をICT-EIAによって測定された尿アディポネクチン排泄率と糖尿病における腎

## 様式(8)

障害の関連を横断的および縦断的に評価することとした。

20 歳から 80 歳の糖尿病患者 239 名 [年齢 63 (50, 71)歳、男性 48.5%、HbA1c7.0(6.5, 7.7)%] を対象に、研究開始時の eGFR 及び 2 年間の追跡期間中の eGFR の変化量 ( $\Delta$ eGFR) と尿アディポネクチン排泄率との関連を検討した。尿アディポネクチン排泄率は、総アディポネクチンと高分子量体アディポネクチンの 2 種類を測定した。

得られた結果は以下のごとくである。

- (1) ベースライン時の尿アディポネクチン排泄率の中央値 (25%, 75%)は、尿総アディポネクチン排泄率 0.92 (0.49, 2.27)  $\mu$ g/ g クレアチニン (Creatinine:Cr)、尿高分子量体アディポネクチン排泄率 0.12 (0.04, 0.48)  $\mu$ g/ g Cr であった。
- (2) 尿総アディポネクチン排泄率及び尿高分子量体アディポネクチン排泄率はベースライン時の eGFR と有意な負の相関を示した (尿総アディポネクチン排泄率:  $r=-0.410$ ,  $p<0.001$ 、尿高分子量体アディポネクチン排泄率:  $r=-0.371$ ,  $p<0.001$ )。eGFR60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満を腎障害ありと定義したロジスティック回帰分析においても、尿総アディポネクチン排泄率及び尿高分子量体アディポネクチン排泄率は有意な関連を示した (尿総アディポネクチン排泄率: $p<0.001$ 、尿高分子量体アディポネクチン排泄率: $p<0.001$ )。
- (3) 追跡可能であった 201 名のうち、38 名が急速進行性腎障害を示した。傾向検定の結果、尿高分子量体アディポネクチン排泄率のみ、 $\Delta$ eGFR と有意な関連を示した ( $p=0.045$ )。また、急速進行性腎障害は、性別、年齢、ベースライン時の eGFR を調整したロジスティック回帰分析において、尿高分子量体アディポネクチン排泄率と有意な関連を示した (OR=2.3,  $p=0.046$ )。

今回の研究により、ICT-EIA で測定した尿アディポネクチン排泄率は糖尿病患者における DKD 及び急速進行性腎障害の包括的な臨床的指標となる可能性が示された。

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1489</b> 号	氏名	石津 将
審査委員	主査 赤池 雅史 副査 佐田 政隆 副査 阪上 浩		

題目 Urinary adiponectin excretion is an early predictive marker of the decline of the renal function in patients with diabetes mellitus

(尿中アディポネクチン排泄は糖尿病患者における腎機能低下の早期予測指標である。)

著者 Masashi Ishizu, Hiroyasu Mori, Mami Ohishi, Akio Kuroda, Yuko Akehi, Sumiko Yoshida, Ken-ichi Aihara, Motohiro Aiba, Tomoharu Kawano, Seiichi Hashida, Munehide Matsuhisa  
 令和3年発行 Journal of Diabetes and Its Complications に掲載予定  
 (主任教授 松久 宗英)

要旨 糖尿病における腎障害の疾患概念は、患者背景及び病態等の多様化から、従来の糖尿病腎症から糖尿病性腎臓病(diabetic kidney disease: DKD)へと変遷してきた。また、推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate: eGFR)が1年間で5 mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上低下する病態である急速進行性腎障害では、その後の末期腎不全の発症及び全死亡率が上昇する。DKD及び急速進行性腎障害の指標として、確立された指標は存在しない。そこで、申請者らは、尿アディポネクチン排泄率[尿アディポネクチン(μg/L)/尿クレアチニン(Creatinine: Cr)(g/L)]が糖尿病患者における腎障害の新たな指標となりうるか検討した。

20歳から80歳の糖尿病患者239名を対象に、研究開始時の

eGFR 及び 2 年間の追跡期間中の eGFR の変化量 ( $\Delta$  eGFR) と尿アディポネクチン排泄率との関連を検討した。尿アディポネクチン排泄率は、総アディポネクチンと高分子量体アディポネクチンの 2 種類を測定した。

得られた結果は以下の通りである。

- (1) 研究開始時の尿アディポネクチン排泄率の中央値 (25%, 75%) は、尿総アディポネクチン排泄率 0.92 (0.49, 2.27)  $\mu$ g/gCr、尿高分子量体アディポネクチン排泄率 0.12 (0.04, 0.48)  $\mu$ g/gCr であった。
- (2) 尿総アディポネクチン排泄率及び尿高分子量体アディポネクチン排泄率は研究開始時の eGFR と有意な負の相関を示した (尿総アディポネクチン排泄率:  $r=-0.410$ ,  $p<0.001$ 、尿高分子量体アディポネクチン排泄率:  $r=-0.371$ ,  $p<0.001$ )。eGFR 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満を腎障害ありと定義したロジスティック回帰分析においても、尿総アディポネクチン排泄率及び尿高分子量体アディポネクチン排泄率は有意な関連を示した (尿総アディポネクチン排泄率:  $p<0.001$ 、尿高分子量体アディポネクチン排泄率:  $p<0.001$ )。
- (3) 追跡可能であった 201 名のうち、38 名が急速進行性腎障害を示した。傾向検定の結果、尿高分子量体アディポネクチン排泄率のみ、 $\Delta$  eGFR と有意な関連を示した ( $p=0.045$ )。また、急速進行性腎障害は、性別、年齢、研究開始時の eGFR を調整したロジスティック回帰分析において、尿高分子量体アディポネクチン排泄率と有意な関連を示した (オッズ比=2.3,  $p=0.046$ )。

以上の結果から、尿アディポネクチン排泄率は糖尿病患者における DKD 及び急速進行性腎障害の包括的な臨床的指標となる可能性が示された。本研究は糖尿病の腎障害における尿アディポネクチン排泄率の有用性を明らかにしたものであり、その臨床的意義は大きく、学位授与に値すると判定した。